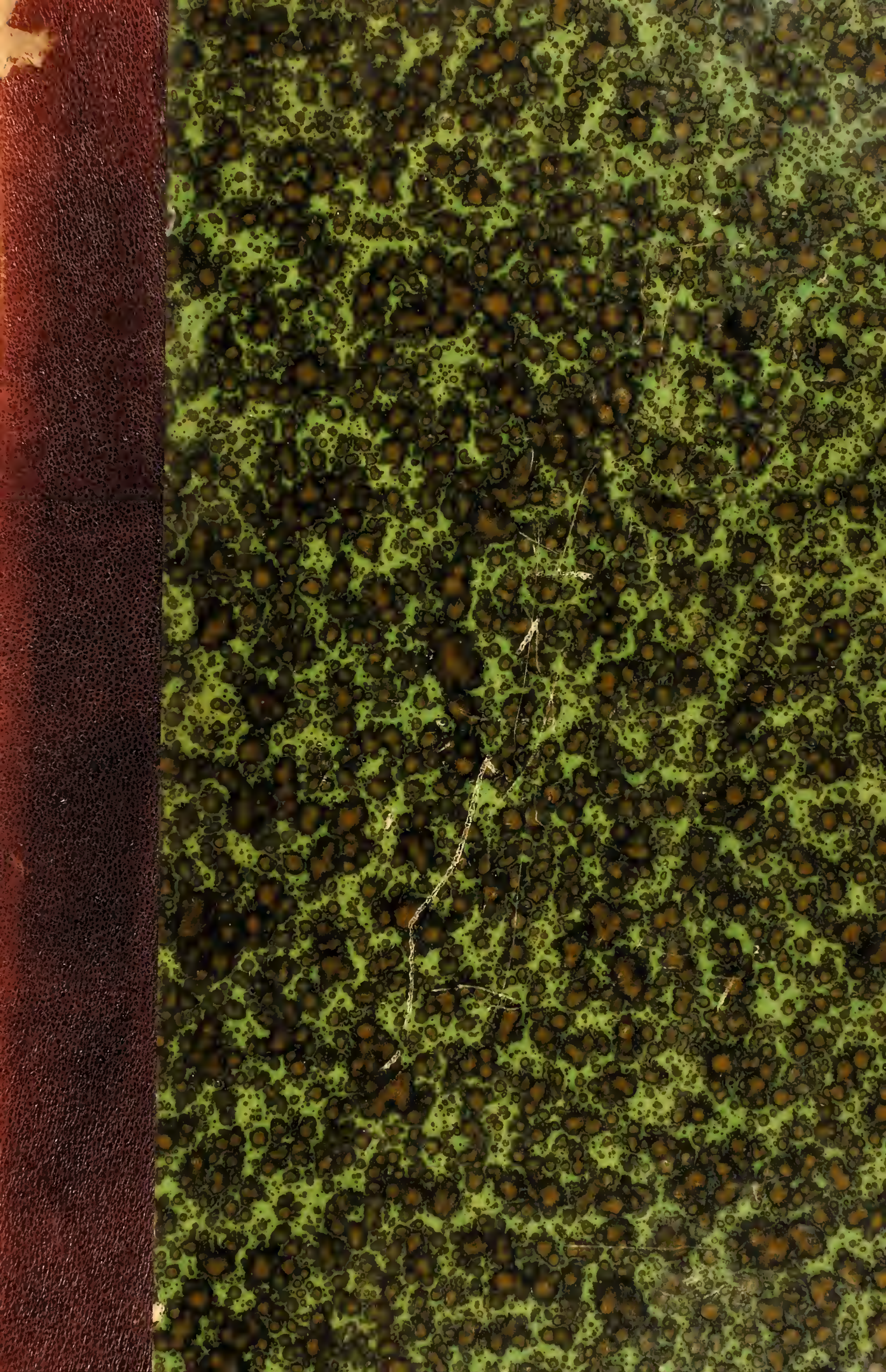






DIE LEHRE

VON DER

KREBSKRANKHEIT

VON DEN
ÄLTESTEN ZEITEN BIS ZUR GEGENWART

VON

SANITÄTSRAT PROF. DR. JACOB WOLFF
PRAKT. ARZT IN BERLIN

ERSTER BAND

ZWEITE VERBESSERTE AUFLAGE

MIT 52 FIGUREN IM TEXT



JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1929


WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

Vorwort zur ersten Auflage.

Die gewaltigen Fortschritte in der Erkenntnis und Behandlung von Krankheiten, die die medizinische Wissenschaft und Kunst in der Neuzeit gemacht hat, haben nicht vermocht, das Dunkel, das die fürchterlichste Krankheit der Menschheit — die Krebskrankheit — umgibt, zu lüften.

Nach wie vor stehen wir dieser unheimlichen Krankheit ratlos gegenüber, wenn es nicht dem Messer des Chirurgen gelingt, frühzeitig den gesamten Krankheitsherd auszurotten.

Aber, abgesehen von der Behandlung, sind wir auch in bezug auf die Ätiologie dieser tödlichen Erkrankung nicht viel weiter, als in früheren Jahrhunderten.

Als ich nun vor etwa sechs Jahren den Gedanken faßte, alles, was wir über die Krebskrankheit wissen, zusammenzustellen, da habe ich mir die Aufgabe leichter vorgestellt, als sie in Wirklichkeit war. Das Material häufte sich in ungeheurer Weise, tausende von Schriften behandeln die Krebskrankheit, teils in monographischer Form, teils zerstreut in den verschiedensten Werken.

Um dieses Riesenmaterial zu ordnen, zu sichten und nach bestimmten Gesichtspunkten zu bearbeiten, dazu müßte man eigentlich seine ganze Kraft einsetzen. Ich glaubte, dieser Aufgabe — die fast einer Darstellung der gesamten pathologischen Anatomie vom historischen Standpunkt gleichkommt — kaum gewachsen zu sein, zumal eine umfangreiche, praktische Tätigkeit mir nur wenig Zeit zu derartigen, zeitraubenden Studien ließ.

Trotzdem wird der Fachmann, wie ich zu hoffen wage, in diesem Werke alles finden, was ihm als Grundlage für fernere Studien dienen kann.

Es ist für den einzelnen Forscher unmöglich, das ungeheure Material über die Krebskrankheit zu beherrschen, auch gab es bisher kein Werk, das von den ältesten Zeiten an bis zur Gegenwart, dem Arbeitenden einen Gesamtüberblick über diese Krankheit hätte geben können.

Ich glaube daher, daß auch der praktische Arzt, wenn er sich in den Entwicklungsgang dieser bösartigen Krankheit vertiefen will, einen Überblick gewinnen wird über das, was wir bis heute über den Krebs wissen.

Der Forscher aber müßte unter allen Umständen über den historischen Entwicklungsgang der Krankheit, deren Ätiologie er zu ergründen sucht, unterrichtet sein.

Leider aber genügen in den seltensten Fällen die Krebsforscher.

weder aus der Vergangenheit noch aus der Gegenwart, dieser ersten und notwendigsten Voraussetzung. Viel Druckerschwärze hätte gespart werden können, wenn bei den Krebsforschern die historischen Kenntnisse in bezug auf die Krebskrankheit etwas gründlicher wären.

Der aufmerksame Leser wird in diesem Werke vielfach die Bemerkung finden, daß eine Theorie, die schon längst widerlegt war, aus Mangel an Kenntnissen immer wieder von Forschern mit einem erdrückenden Beweismaterial, das aber schon von anderer Seite durchdacht und erbracht war, bekämpft wurde.

Ganz mit Recht klagte Virchow[1]) über diesen Mangel an historischen Kenntnissen bei den Medizinern:

„Es ist eine der schlimmsten Zeiten unserer gegenwärtigen Entwicklungsperiode in der Medizin" (1870!), sagt er, „daß die historische Kenntniß der Dinge mit jeder Generation von Studirenden abnimmt. Sogar von den selbständigen, jüngeren Arbeitern kann man in der Regel annehmen, daß ihr Wissen im höchsten Falle nur 3—5 Jahre rückwärts reicht. Was vor 5 Jahren publizirt ist, existirt nicht."

Fast könnte man auch heute noch dies Klagelied anstimmen.

Man mag über den Wert der Geschichte der Medizin denken wie man will — halten doch viele diese Wissenschaft für den Arzt für bedeutungslos, da die Geschichte nur die Irrtümer und Torheiten widerspiegelt — die Geschichte der einzelnen Krankheiten hingegen ist für das Verständnis und die Erforschung derselben von der größten Bedeutung.

„Morbi non eloquentia, sed remediis curantur" sagt zwar Celsus, und mancher Arzt wird auch bei der Schilderung des Entwicklungsganges unserer Kenntnisse über die Krebskrankheit fragen: „Was wissen wir nun vom Krebs, und wie können wir ihn verhüten und heilen?"

Ich habe mir Mühe gegeben, auf die erste Frage durch diese Arbeit eine Antwort zu geben — die allerdings die meisten kaum befriedigen dürfte; denn an dem Endziel stehen wir noch nicht. Noch wissen wir nicht, wodurch die Krebskrankheit hervorgerufen wird. Noch sind wir bis heute nur auf Vermutungen und Hypothesen angewiesen.

Aber der Forscher soll eine Grundlage vorfinden, auf der er weiter arbeiten kann, der junge Forscher besonders soll sich erst davon überführen, was bisher schon gedacht, experimentiert und veröffentlicht worden ist, damit er nicht noch einmal schon Durchdachtes wieder dem leidenden Leser vorerzählt oder dem Zuhörer vordemonstriert. Wie wenig Forscher z. B., die den Krebserreger unter den Protozoen suchen, haben sich überhaupt mit der Protozoenkunde beschäftigt!

Es soll deshalb das vorliegende Werk nicht nur eine Darstellung des Entwicklungsganges unserer Kenntnisse über die Krebskrankheit bieten, sondern auch ein zuverlässiges Quellenwerk für alle diejenigen sein, die sich ernstlich mit dem Studium der Krebskrankheit beschäftigen.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 10.

Ich habe deshalb mit der größten Peinlichkeit bei der gesamten Literatur stets die Originalarbeiten berücksichtigt und überall dort, wo mir einzelne Werke nicht zugänglich waren, eine entsprechende Notiz gemacht, aus welchen Quellen ich mich orientiert habe.

Bei solchen ausgedehnten Studien der Originalliteratur hat man oft Gelegenheit, die Flüchtigkeit und Fehlerhaftigkeit vieler Arbeiten in bezug auf Quellenangaben kennen zu lernen. Ein Autor schreibt immer von dem anderen ab; hat sich erst einmal ein Fehler in der Quellenangabe eingeschlichen, dann ist dieser aus der Literatur nicht mehr auszurotten. Ich habe mir Mühe gegeben, diese Fehlerquellen aufzudecken, die selbst in die besten Lehrbücher und Monographien Eingang gefunden haben und verweise in dieser Beziehung auf die mannigfachen Anmerkungen[1]).

Ich habe auch stets bei Zitaten genau angegeben, wo das betreffende Werk zu finden ist und mich nicht, wie es leider üblich ist, mit einem einfachen l. c. abgefunden.

Ebenso habe ich mich bemüht, ein zuverlässiges Autorenregister herzustellen. Wertlos sind solche Register, wenn z. B. unter einem Sammelnamen wie Müller, Hoffmann, ohne jegliche Angabe von Vornamen, die verschiedensten Autoren zusammengefaßt werden.

Um einen Abschluß in der Literatur zu erzielen, habe ich nur die Arbeiten, die bis 1905 erschienen sind, berücksichtigen können; kasuistische Mitteilungen sind nur insoweit berücksichtigt worden, als sie einen Fortschritt in der Erkenntnis der Krankheit bedeuteten.

So möge denn diese vorliegende Arbeit ihren Zweck erfüllen! Sollte der Verfasser durch Anerkennung der Zweckmäßigkeit dieser mit unendlicher Mühe verwirklichten Idee zu weiteren Forschungen auf diesem Gebiete angeregt werden, dann ist die Arbeit nicht umsonst gewesen.

Berlin, im August 1906. Der Verfasser.

[1]) Ich verweise in dieser Beziehung z. B. auf S. 41, 48, 58 (7), *), 60 (1), 80 (1), 89 (4), 91 (2), 97 (1), 99 (1), 115 (2), 125 (3), 126, 137 (3), 153 (1), 190 (1), 207 (5), 238 (2), 255 (2), 298 (1), 356 (8), 366 (5), 448 (1) usw.

Auch die von Behla zusammengestellte Karzinomliteratur (etwa 5500 Publikationen) ist nicht ganz zuverlässig. Abgesehen davon, daß bedeutende Werke nicht aufgeführt sind, wie z. B. das große Werk von Bougard, ferner die Arbeiten von Boll, Schleich usw., sind z. B. folgende Angaben falsch: Benecke statt Beneke; von Broca's bedeutendem Werk fehlt das Erscheinungsjahr. Carmichall statt Carmichael. S. 85 Nr. 73 (Über Rückbildung an Zellen) von Ribbert wird fälschlich Hansemann zugeschrieben. S. 92 (Nr. 210) Bd. IV statt Bd. IX. S. 99 (Nr. 61) 1895 statt 1896. S. 106 (Nr. 94) Wiener med. W. statt Wiener klin. W. (in Schmidt's Jahrb. ebenfalls falsch zitiert). S. 108 (Nr. 132) 1889 statt 1869. S. 170 (Nr. 162) Bd. VII statt Bd. VIII. S. 175 (Nr. 262) Bost. statt Brit. Nr. 264 ist irrtümlich Ruffer allein als Autor genannt, die Arbeit stammt von Ruffer und Walker. Von Rust S. 177 (Nr. 289) fehlt das bedeutendste Werk — die Helkologie. S. 189 (Nr. 203) M. Seelig statt A. S. 215 (Nr. 128 u. 129) werden irrtümlich Richard v. Volkmann statt Rudolf Volkmann zugeschrieben. S. 216 (Nr. 11) 1872 statt 1873. S. 216 (Nr. 14) 1896 statt 1846. S. 219 (Nr. 79) 1900 statt 1890 usw.

*) Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Anmerkungen.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Bei dem Entwurf dieses vierbändigen Werkes hatten Verleger und Verfasser Bedenken, ob sich das Werk, bei seinem immerhin monographischen Charakter in der beabsichtigten Weise würde durchführen lassen, weshalb auch davon Abstand genommen wurde, bei der ersten Auflage eine Bandbezeichnung anzugeben.

Infolge der günstigen Aufnahme des ersten Bandes, entschloß sich der Verfasser, das Werk in dem ursprünglichen Sinne durchzuführen.

Die wichtigste Grundlage für die Erforschung der Krebskrankheit bildet immer die **Morphologie — die histologische Struktur des Karzinoms.**

Jeder Forscher — und dies gilt besonders für die experimentell tätigen Forscher — muß zunächst über die anatomische Struktur der Krebsgeschwülste unterrichtet sein, wenn er seinen Forschungen eine feste Unterlage geben will.

Alle Fehlschläge bei der Erforschung der Krebsätiologie beruhen zum größten Teil auf der Unkenntnis des anatomischen Baues der Krebsgeschwulst seitens der Experimentatoren. Der Verfasser bemühte sich deshalb, in dem ersten Bande zunächst eine historische Übersicht über den Entwicklungsgang der Lehre von der Struktur des Krebses zu geben, welche die Grundlage jeder weiteren Forschung bildet.

Dieser Überblick umfaßt nunmehr alle Ergebnisse bis in die Neuzeit hinein.

Die Forschungen über die Ätiologie des Karzinoms — soweit Parasiten in Frage kommen — sind ebenfalls bis in die Neuzeit hinein berücksichtigt worden, während alle übrigen Probleme, besonders die über die Biologie der Krebszelle, in den anderen Bänden behandelt worden sind. und bei einer Neubearbeitung werden in diesen Bänden die in der Zwischenzeit gemachten Beobachtungen verwertet werden.

Auch für diejenigen Forscher, welche nach einem parasitären Krebserreger fahnden. ist es notwendig, etwas eingehendere Kenntnisse über die Morphologie und Biologie der pathogenen Parasiten zu besitzen, als es leider bisher der Fall war.

Der Verfasser hat deshalb im Abschnitt VII die Morphologie und Biologie der in Frage kommenden Parasiten in großen Umrissen behandelt und Hinweise gegeben, für diejenigen Forscher, welche sich eingehender mit dieser Frage beschäftigen wollen.

Vielfach ergänzt und umgearbeitet wurde besonders der erste Abschnitt über die Theorie der „atra bilis“ (S. 1—55).

Herrn Geheimrat Prof. Sudhoff in Leipzig bin ich für seine Ratschläge in bezug auf die Umarbeitung dieses Abschnitts dankbar.

Berlin, im Februar 1929. Der Verfasser.

Inhaltsverzeichnis.

I.

Die Theorie von der atra bilis.



Vorwissenschaftliche Medizin.

Altes Aegypten.

In dem ältesten uns überlieferten Buche über altägyptische Heilkunde, in dem Papyrus Ebers[1]) (etwa 1500 a. Chr.), wird der Krebs schon erwähnt, und auf Tafel 68—69 eine Anzahl Mittel gegen denselben empfohlen. Bei den geringen physiologischen und anatomischen Kenntnissen der damaligen Zeit ist aber von einer genaueren Beschreibung keine Rede.

Den ulzerierenden Krebs behandelten die alten Ägypter mit einer Salbe, deren Hauptbestandteile Arsenik und Essig waren; diese Salbe war unter der Bezeichnung „Unguentum Aegyptiacum[2])" bis zum 16. Jahrhundert im Gebrauch. Erst Fabricius Hildanus beseitigte dieselbe.

In einer späteren Keilinschrift, welche aus der Bibliothek von Niniveh stammte (800 a. Chr.), wird, nach Oefele[3]), Karzinom der Mamma (assyrisch = machsu) erwähnt.

Alte Inder.

Bei diesen finden wir den ersten Anlauf zu einer systematischen Darstellung der Krankheiten. Ihre anatomischen Kenntnisse sind zwar gering, in der Diagnostik und in der Therapie, besonders in der Chirurgie, leisteten sie jedoch schon Hervorragendes (Rhinoplastik).

Schon in dem ältesten indischen Werk (Ramajana, etwa 2000 a. Chr.) wird über Exstirpationen von Neoplasmen berichtet, zugleich wurde auch zur Verhütung von Rezidiven das Unguentum Aegyptiacum angewendet.

---

[1]) Vgl. H. Joachim: Papyrus Ebers, das älteste Buch über Heilkunde. A. d. Ägyptischen zum ersten Male vollständig übersetzt. Berlin 1890, kl. 8°, 214 S. Vgl. auch: Die *υχδυ* im Papyrus Ebers in: Virch. Arch., Bd. 128/1892, S. 140.

S. 140 wird eine „Brustgeschwulst" erwähnt und Mittel angegeben, um Geschwülste in der Vulva und am Uterus zu beseitigen.

S. 190 wird die Lehre vom Tumor des Fleisches in jedem beliebigen Körperteil einer Person erörtert.

„Wenn du einen Tumor, der ein „met" (Muskeln, Nerven, Adern usw.) ergriffen hat, triffst, er hat einen Tumor an seinem Leib gebildet, wenn dein Finger es untersucht, und er ist ein Stein unter deinen Fingern, so sag dazu: Es ist ein Tumor des met. Ich werde die Krankheit mit dem Messer behandeln."

[2]) Vgl. E. M. Arndt's histor. krit. Übersicht über die Krebsbehandlung. I.-D. Berlin 1884; vgl. auch Bd. III_2, S. 203.

[3]) Oefele: Im Handbuch der Geschichte der Medizin. Herausgegeben von Neuburger u. Pagel. Jena 1902. Bd. I, S. 256.

Das Hauptwerk bildet die Ajurveda des Suçruta[1]) (5 Bücher mit 120 Kapiteln).

Im 4. Buch werden im Kapitel I und II die Geschwüre abgehandelt, von denen etwa 15—16 Arten unterschieden werden.

In der Pathologie zeigten sich die alten Inder als Humoralpathologen. Die Veränderung der 3 Humores, Luft, Galle und Schleim erzeuge die Krankheiten.

Die ulzerierten Geschwüre wurden mit Kassiadekokt behandelt, auch wandten die alten Inder gegen die Neoplasmen schon eine Arseniksalbe an, die nach Wise*) aus Eisen, Steinsalz und rotem Arsenik bestand[2]). Auch das Glüheisen wurde bereits zur Exstirpation von Geschwülsten verwendet.

Wissenschaftliche Medizin.

Griechenland.

Vorhippokratische Zeit
(von Homer bis Hippokrates, 960—460 a. Chr.).

Von den Griechen ging die wissenschaftliche Richtung in der Medizin aus. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, den ganzen Entwicklungsgang von der Priestermedizin und der mystischen Richtung bis zur Begründung der wissenschaftlichen Heilkunde zu verfolgen.

Die Schriften aus dieser Periode sind zum großen Teil verloren gegangen.

In bezug auf Tumoren finden wir nur bei Archilochus (719—633 a. Chr.) in seinen Fragmenten eine Geschwulst zwischen den Schenkeln erwähnt, die er *φῦμα* nennt.

Bemerkenswert ist aber aus dieser Epoche die Erzählung von Democedes[3]) (lebte etwa 520 a. Chr.), der als Sklave an den persischen

[1]) Susrutas Áyurvédas: Id est Medicinae Systema a venerabili d'Hanvantare, Demonstratum a Sus'ruta discipulo compositum.

Nunc primum ex Sanskrite in Latinum sermonem vertit etc. Dr. Franciscus Hessler: Erlangae (F. Enke) 1844, Bd. I, 206 S.; Bd. II, 248 S.; Bd. III, 170 S. und: Commentarii Fasc. I, 24 S.; Fasc. II, 105 S.

Welche hervorragenden, chirurgischen Leistungen die alten Hindus aufzuweisen hatten, ist, nach Hessler, aus folgender Darstellung ersichtlich (Fasc. II, p. 9):

„Admirabiliter enim exercitati fuerunt antiquissimi Hindi in gravissimis. periculosissimisque operationibus chirurgicis, quippe quia Lithotomiam, Gastrotomiam, Gastroraphiam, Herniotomiam, Gasterohysterotomiam, Rhinoplasticam operationem, Ani fistularum Dissectionem etc., conficiebant sine subtiliori, quae nostratibus praesto est, anatomiae scientia. . . .“

Eine große Auswahl von Instrumenten (Scalpelli, acus, forfices, fistulae, serrae, specula usw.) stand ihnen zur Verfügung.

Die alten Hindus nahmen auch schon die Perforation des Kindes bei Beckenenge vor (vgl. auch Bd. IV dieses Werkes. S. 89).

*) F. A. Wise: Commentary on the Hindu system of medecine. London 1860 und E. Gurlt: Geschichte der Chirurgie. Berlin 1898. (3 Bde.) Bd. I, S. 45.

[2]) Vgl. auch J. Bloch: Handbuch der Geschichte der Medizin von Pagel u. Neuburger. Bd. I, S. 150. Vgl. auch Bd. III$_2$, S. 24ff.

[3]) Herodot: Thalia lib. III cap. 133. Vgl. Moritz Wertner: Rohlf's Dtsch. Arch. f. Gesch. d. Med. 1882 S. 205 und E. Gurlt l. c. Bd. I, S. 241. Vgl. auch: Conzis: Die Krebskrankheit bei den griechischen Ärzten des Altertums. Athen 1903.

Hof von Susa zu Darius Hystaspis kam, den König von einer schweren Fußverletzung und seine Gemahlin Atossa, Tochter des Cyrus, von einem Mammakarzinom geheilt haben soll.

Der erste, der die Medizin aus den Banden der Mystik und Spekulation befreite und sie auf Naturbeobachtung und Erfahrung aufbaute, war

Hippokrates

(460—375 a. Chr.), deren es etwa 7 aus der Familie der Asclepiden in einem Zeitraum von etwa 200 Jahren gab. Der 6. dieses Namens war der große Hippokrates, um 460 a. Chr. auf Kos geboren und im Jahre 375 in Larissa (Thessalien) gestorben.

In seinen zahlreichen Schriften erwähnt er den Krebs recht häufig. Hippokrates ist der erste, der für Krebs die Bezeichnung *καρκίνος* resp. *καρκίνωμα* anwendete[1]).

Unter *καρκίνος* verstand er nun alle möglichen, nicht heilenden Geschwüre, selbst Hämorrhoiden, während er mit *καρκίνωμα* nur den bösartigen, nicht heilenden Krebs bezeichnete (vgl. 5. Buch der Epidemien §§ 101, 111 und 116).

Seine Ansichten über Pathologie waren humoralpathologischer Natur. Aus Blut, Schleim, schwarzer und gelber Galle bilden sich alle Krankheiten, je nachdem Mangel oder Überfluß dieser Stoffe im Körper vorhanden ist.

In bezug auf die Entstehung des Krebses spricht sich Hippokrates in seinen Aphorismen[2]) folgendermaßen aus:

„Ulceratus a maligniore et acriore materia, quae initio depascitur. Non ulceratus a mitiore, quae tamen tempore putrescit et tandem exulcerat."

Hippokrates führt auch einige kasuistische Beispiele an. So erwähnt er in seiner Schrift (über die Epidemien), daß er ein *καρκίνωμα* im Halse eines Menschen durch Brennen geheilt habe.

Auch der Krebs innerer Organe war ihm schon bekannt; so beschreibt er z. B. in seiner Schrift: „De morbis mulierum" die zirrhöse Induration des Collum uteri, ferner, wenn auch unvollkommen, das Carcinoma mammae.

„In den Brüsten (*τιτθός*) entwickeln sich harte Knoten (*φύματα*), sie eitern nicht, sondern werden stets härter, es entstehen dann daraus verborgene Krebse (*καρκίνοι κρυπτοί*).

Auch den Magenkrebs scheint er gekannt und unter der Bezeichnung „*μέλαινα*" beschrieben zu haben (Schwarzes Erbrechen!).

In bezug auf die Prognose ist wohl das Wichtigste, was er darüber in seinen Aphorismen[3]) sagt, folgendes: *Ὀκόσοισι κρυπτοὶ καρκίνοι γίνονται, μὴ θεραπεύειν βέλτιον. Θεραπευόμενοι γὰρ ἀπόλλυντοι ταχέως. μὴ Θεραπτευόμενοι δὲ πολλὺν χρόνον διατελέουσιν.*

Doch rektifiziert diesen seinen Ausspruch Hippokrates in seinem Buche „Über die Krankheiten der Frauen"[4]) dahin, daß die Prognose

[1]) Die Erklärung für diese Bezeichnung leiten einige Autoren von *καρκίνος* und *νέμειν* (verwüsten) her, andere wieder leiten es von dem Verbum *καρκινοῦσθαι* (Eigenschaften der Krebstiere erlangen) ab. Vgl. Alberts: Das Karzinom in histor. experim. u. pathol. Beziehung. Jena 1887.

[2]) Vgl. Jac. Hollerius (Jacques Houillier): Aphor. Hippocr. commentar. VIII. ed. Libaut. Genevae 1620. Aphor. XXXVIII.

[3]) Ich benutzte die Ausgabe von E. Littré. Paris 1844. Sect. VI, 38.

[4]) Ed. Littré. T. VIII p. 283.

des Krebses nicht so ungünstig ist, wenn er im Beginn einer Behandlung unterworfen wird, und die Periode noch nicht aufgehört hat.

Zur Behandlung bösartiger Geschwüre gibt Hippokrates in seiner Schrift „περὶ ἑλκῶν“ (16) eine Reihe von Mitteln an.

Vor allem empfiehlt er das Karische Medikament (*τὸ καρικὸν φάρμακον*), bestehend aus schwarzem Helleborus, Sandarak (Auripigment) = *σανδαράχη*, *λεπίς* (Kupferspäne), *μόλιβδος κεκαυμένος* (geröstetes Blei), *θεῖον* (Schwefel), Arsenik (*ἀρσενικόν*) und spanische Fliege (*κανθαρίς*), teils mit Zedernöl (*κέδρινον ἔλαιον*) verrieben, teils trocken angewendet.

Die Nachfolger des Hippokrates, die Dogmatiker, verließen bald wieder die Richtung der Empirie; die Spekulation und der Skeptizismus (Plato, Erasistratus u. a.) machen sich geltend.

Erst die empirische Schule kehrte wieder zur hippokratischen Lehre zurück. Ihr Hauptprinzip war wieder die Erfahrung, unter Verwerfung von Anatomie und Physiologie; nur die Symptome waren für die Empiriker von Wert. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, all die Fortschritte in der Medizin, die wir dieser Richtung verdanken, zu erörtern; ich erinnere nur an viele brauchbare Arzneimittel, über deren Wirkung uns die Empiriker berichtet haben, z. B. über die Anwendung des Schwefels bei Hautkrankheiten (Serapion von Alexandrien 270 a. Chr.), Opium gegen Krämpfe (Heraklides von Tarent 242 a. Chr.) usw.

In bezug auf die Krebsfrage ist von diesen Schulen nichts Neues gebracht worden, die hippokratische Lehre vom Krebs hat keine Veränderung erfahren.

Uebergang der Medizin von Griechenland nach Rom.

Methodiker.

(1. und 2. Jahrh. p. Chr.)

Begründung der Solidarpathologie.

Von Griechenland aus wurde die wissenschaftliche Medizin nach Rom verpflanzt.

Von einzelnen römischen Schriftstellern vor dieser wissenschaftlichen Periode wird nebenbei auch über Krebserkrankung berichtet.

So spricht sich z. B. M. Porcius Cato in seiner Schrift „De re rustica“[1]) über den Heilwert der Kohlarten, von denen er 3 Sorten unterscheidet — die beste Sorte bezeichnet er als „*κράμβη*“ —, in bezug auf den Krebs folgendermaßen aus:

„Ad omnes tumores, ad omnia vulnera eam contritam imponito — — eadem vulnera putrida cancrosque purgabit sanosque faciet, quod medicamentum aliud facere non potest —

Si cancer ater est, is olet et saniem spuriam mittit. Si albus, purulentus est. Sed si fistulosus, subtus supperat sub carne. In ea vulnera hujuscemodi tere brassicam, sanum faciet — — —

[1]) Ed. Nicol. Angelius. Florentiae 1515 cap. 157. Vgl. auch Bd. III_3, S. 150 dieses Werkes.

Et si quid in mammis ulceris natum et carcinoma brassica trita apposita sanum faciet."

Bemerkenswert an dieser Schilderung ist also zunächst, daß die Bezeichnung „Cancer" und „Carcinoma" für Krebs auch schon bei den alten Römern üblich war, und nicht erst von späteren Schriftstellern, wie vielfach angenommen wird, für das hippokratische „καρκίνος" eingeführt, sondern später nur klinisch genauer von anderen Tumoren abgegrenzt wurde.

Auch die Einteilung des Krebses nach Cato in einen Cancer ater, albus und fistulosus ist, wenn auch sehr laienhaft, doch bemerkenswert.

Die endgültige Einbürgerung der wissenschaftlichen Medizin in Rom fand durch

Asklepiades

(128—56 a. Chr.) statt, der die Schule der Methodiker begründete, und die alte Humoralpathologie einengte.

Er ist der Begründer der Solidarpathologie. „Alle Erscheinungen werden aus Mischung und Form der Materie selbst erklärt." Die fehlerhafte Mischung der festen Teile wäre die Ursache aller Krankheiten. Die Methodiker stellten sich auf den Boden der rationellen Empirie. Das Prinzip der Therapie war „contraria, contrariis".

Asclepiades selbst hat sich nicht weiter mit der Krebsfrage beschäftigt.

Der erste römische Schriftsteller nun, der für die wissenschaftliche Medizin, wie sie die Methodiker nach Rom verpflanzten, Interesse hatte, und der in sich das enzyklopädische Wissen seiner Zeit verkörperte, und daher auch für uns von Interesse ist, war.

Aulus Cornelius Celsus

(30 a. Chr. bis 38 p. Chr.) (nach Gurlt[1]) 30 a. Chr. bis 50 p. Chr.).

Seine, uns am meisten interessierende Schrift ist die „De medicina"[2]) (8 Bücher).

Die anatomischen Kenntnisse des Celsus waren höchst mangelhaft. Die Arterien glaubte er mit Luft gefüllt, Nerven konnte er nicht von Sehnen unterscheiden.

Bis auf Celsus war die Bezeichnung „Carcinoma" Sammelnamen für alle möglichen Geschwülste. Celsus engte nun diesen Begriff mehr ein und beschreibt das Karzinom in lib. 5 cap. 28 folgendermaßen:

„Id vitium fit maxime in superioribus partibus circa faciem, nares, aures, labra, mammas feminarum — — et nonnunquam iisdem omnibus ulcus accedit. Fereque primum id fit, quod κακόηθες a Graecis nominatur, deinde ex eo id carcinoma, quod sine ulcere est, deinde ulcus, ex eo thymium."

Unter Cancer verstand Celsus verschiedene Formen des Brandes. Diesen hielt er nicht für so bösartig, wie das Karzinom.

Die Einteilung des Celsus in bezug auf den Krebs war also folgende:

1. Das Ulcus κακόηθες = Induratio oder Scirrhus.

---

[1]) l. c. S. 4, vgl. auch: Carl Kissel: A. Cornelius Celsus, Eine histor. Monographie. Gießen 1844.

[2]) Diese Schrift blieb lange unbekannt und wurde erst wieder im Jahre 1443 von Thomas di Sarzana (dem späteren Papst Nikolaus V.) in der Kirche S. Ambrogio zu Mailand entdeckt und dann in vielen Ausgaben verbreitet. (60 verschiedene Ausgaben.) Vgl. E. Gurlt l. c. (S. 4) Bd. I, 336.

2. Das Carcinoma sine ulcere = Cancer occultus.
3. Das Thymium[1]) = Cancer apertus.

Celsus beschreibt als erster auch die höckerige Beschaffenheit des Krebses als wichtiges, diagnostisches Zeichen.

Im 6. Buch berichtet Celsus über einen Peniskrebs, und im 7. Buch unterscheidet Celsus vom Krebs schon mehrere Geschwülste, z. B. die Ganglien, das Atherom (*ἀθήρη* = Brei), das Steatom (*στεατόω* zu Talg machen) und das Lipom, auch kannte Celsus schon die Anschwellung der Achseldrüsen bei Mammakarzinom (lib. V 14), ebenso waren ihm auch schon der Leber- und Milzkrebs bekannt.

In bezug auf die Prognose hält er nur das *κακόηθες* für günstig:

„Tolli nihil nisi cacoethes potest, reliqua curationibus irritantur, et quo major vis adhibita est, eo magis.“

Ja, für die Diagnose des Karzinoms entscheidet, nach Celsus, sogar der therapeutische Versuch:

„Quidam usi sunt medicamentis adurentibus, quidam ferro adusserunt, quidam scalpello exciderunt: neque ulli unquam medicina profecit sed adusta protrinus concitata sunt et increverunt, donec occiderent, excisa etiam post inductam cicatricem tamen reverterunt et causam mortis attulerunt. Discernere autem cacoethes, quod curationem recipit a carcinomate quod non recipit, nemo scire potest, nisi tempore et experimento.“

Celsus ist also in bezug auf die Therapie des echten Karzinoms ein großer Pessimist. Nichtsdestoweniger befürwortet er jedoch die Operation bei den weniger bösartigen Formen des Krebses, z. B. beim Lippenkrebs, deren Art (plastische Vereinigung!) er im lib. VII cap. 9 beschreibt.

Celsus kannte bereits die Gefäßligatur und die Naht, die dem

---

[1]) Celsus versteht darunter einmal die gewöhnlichen Warzen, dann wieder Feigwarzen; abgeleitet wird die Bezeichnung von *ὁ θύμος* oder *τὸ θύμιον* — Pflanzenknolle, daher die Bezeichnung Thymusdrüse. Vgl. Carl Thiersch: Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipzig 1865. (Atlas mit 11 Tafeln u. 310 Seiten Text.) S. 4 Anmerkung. Vgl. auch die Interpretation von Leonardus Targa (Med. Lexikon. Leipzig 1777, p. 1234), der *θύμιον* als Feigwarze interpretiert. Aetius aus Amida gibt in seiner Schrift: „De re medica“ (benutzt wurde von mir die Ausgabe von Joannes Baptista Montano medico u. Janus Cornarius. Venetiis 1534,
Bd. I. enthält 7 Bücher von Baptista
Bd. II. enthält 6 Bücher von Cornarius
Bd. III. enthält 3 Bücher von Baptista
} interpretiert), folgende Erklärung:
In lib. XIV cap. 4 sagt Aetius, daß man unter Thymus folgendes versteht: „Thymi nomen a corymborum (Efeublüte) montanae herbae similitudine transsumptum est. Qui enim in corpore thymi enascantur, turgidae quaedam excrescentiae sunt, asperae subrubrae.“ Dieser Tumor muß vollständig exstirpiert werden. Kurz darauf spricht aber Aetius von einer Verallgemeinerung des Thymus im Körper und bespricht auch die dabei anzuwendende Therapie. Da die Alten die Generalisation des Cancers nicht kannten, so ist es sehr zweifelhaft, ob sie unter Thymion wirklich den Cancer und nicht etwa Kondylome verstanden haben, obwohl nach neueren Forschungen (J. Bloch u. a.) die Lues erst nach der Entdeckung Amerikas nach Europa gekommen sein soll. Ferner fand ich, daß auch spätere Kommentatoren, z. B. Joannes Philipp Ingrassia, über den wir noch späterhin Genaueres mitteilen werden, sich S. 263 in der von mir an der dortigen Stelle angegebenen Ausgabe dahin ausspricht, daß Celsus das Neutrum Thymion gebraucht hat (Quod super corpus, quasi verrucula eminet ad cutem tenue supra latius), während die anderen Schriftsteller des Masculinum *θύμος* schreiben (nicht *θῦμος!*). Vgl. auch die Erklärung von Fallopio und Joan Tagault, auf die wir noch späterhin zurückkommen werden. Paulus von Aegina definiert, in der S. 18 angeführten Schrift: Totius rei Medicinae etc. (Lib. VI, cap. 58) die Bezeichnung „Thymus“ als „carnosa excrescentia, quae nunc in glande, nunc in praeputio insidet“. Paulus scheint also Kondylome als „Thymus“ zu bezeichnen.

Hippokrates unbekannt war[1]); auch Mammakarzinome exstirpierte er, aber der Pectoralis major durfte unter keinen Umständen exzidiert werden (vgl. auch Bd. IV, S. 4, 15 usw.).

Von den Zeitgenossen des Celsus berichtet nur noch Plinius Secundus in seiner Historia naturalis[2]) über die innere Therapie des Krebses.

Da wird Asche von Seekrebsen, Platanensamen mit Honig (24 . 8), Nastortium (Kresse) mit Eiweiß (20 . 13), aufgelöste Wolle (29 . 3), Brennnessel mit Salz (22 . 13) empfohlen, auch Botryon (ein Mittel aus Menschenkot, 28 . 4).

Hauptmittel gegen den Krebs sind aber der Kohl (Krambe 20 . 9), wie bei Cato, und ficus (Feige).

Die Schule der Methodiker hatte lange Zeit großen Einfluß auf die Richtung in der Medizin.

Nur ganz vorübergehend machten sich zwei Abarten bemerkbar, nämlich die Pneumatiker (deren Stifter Athenaeus von Cilicien war, etwa 69 p. Chr.) und die Eklektiker, welche die dogmatische, empirische und methodische Lehre miteinander zu vereinen suchten; die letzteren haben besonders die feinere Semiotik und Diagnostik ausgebildet (z. B. wurde die Kreuzung der Hirnfasern und die Katheterisation von Aretaeus von Kappadozien beschrieben (30—90 p. Chr.)). Von ihm rührt auch die Lehre von der Fäulnis der Säfte im kranken Körper, dem Pulsus dicrotus, die Beschreibung der Psoriasis u. a. her.

Für unsere Zwecke kommt jedoch nur Archigenes[3]) (54—117 p. Chr.) in Betracht; obwohl er aus den Schriften des Aretaeus[4]) viel abgeschrieben hat, so interessiert uns dennoch die Beschreibung des Carcinoma mammae, wie sie uns Aetius[5]) überliefert hat.

„Cancerati tumores circa mammas frequentissime generantur et mulieres magis quam viros invadunt et ex illis eas, quae amplas ac carnosas mammas habent . . . . et cancerati sane appellatio a cancro animante transsumpta est . . . si quid forcibus suis ceperint haud facile avelluntur . . . .“

Diese Erklärung für Krebs hatte fast bis ins 18. Jahrhundert hinein Geltung!

„Duae sunt supremae cancrorum differentiae. Quidam enim sine ulcere (occultum), quidam cum ulcere consistunt. Philoxenus tamen cancrum occultum privatim nominavit, qui in utero ac intestinis esset.“

Wir hören hier zum ersten Male, daß den Alten auch Uterus- und Darmkrebs bekannt waren, wenn sie auch nichts genaueres darüber wußten, da ja Sektionen am Menschen nicht gemacht wurden.

Im übrigen werden von Archigenes auch das Venennetz, das vom Cancer ausgeht, seine Wurzeln und seine Härte beschrieben.

---

[1]) Eduard Zeis: 3 Chirurg. Abhandl. über die plastische Chirurgie des Celsus. Leipzig 1843.

[2]) Histor. natur. mundi. libri XXXVII. 1608.

[3]) Vgl. C. W. Klose: Janus N. F. Bd. I. 1851. Vgl. über Archigenes auch: Max Wellmann: Die pneumatische Schule bis auf Archigenes. Berlin 1895.

[4]) 2 Bücher: a) *περὶ αἰτιῶν καὶ σημείων ὀξέων καὶ χρονίων παθῶν*, b) *περὶ θεραπείας ὀξέων καὶ χρονίων παθῶν*. Deutsch von Kühn. Leipzig 1828. Vgl. auch E. Gurlt l. c. (S. 4) Bd. I.

[5]) In der von mir benutzten Ausgabe des Aetius von Jan. Cornarius. lib. XVI. cap. 43. Vgl. Anmerkung zu S. 8. Vgl. auch Max Wegscheider: Geburtshülfe und Gynäkologie bei Aëtios von Amida (Buch 16 der Sammlung). Berlin 1901, 136 S. (Enthält Auszüge aus den Schriften des Soranus, der Aspasia, Philumenos, Leonides, Archigenes, Philagrios und Oribasius).

(Tangentibus autem durissimus est, ut visui hac parte non sit credendum.)

Die Anschwellung der Achseldrüsen und die ausstrahlenden Schmerzen waren ihm wohl bekannt.

Lange Zeit im Gebrauch war auch das Medicamentum Archigenis ad cancros ulceratos, das noch im 16. Jahrhundert angewendet wurde[1]). (Bestandteile: Cera, Terebinth, Adeps taurinus, Medulla cervina, Ol. Ros., Adipis anseri, Mel, Thus. Diphryx, Oesypus tripl.)

In den Schriften von Soranus von Ephesus, des berühmtesten Geburtshelfers und Frauenarztes aus dieser Zeit, der unter Trajan (98 bis 117 p. Chr.) lebte, finden wir das Karzinom der Genitalien nur sehr wenig erwähnt. Obwohl Soranus das Uterusspeculum[2]) schon kannte, spricht er in seiner Schrift: „*Περὶ γυναικέων παθῶν*" nur ganz kurz „*περὶ θύμων τῶν ἐν γυναικείοις μέρεσιν* (cap. 27 u. 34).

Ob es sich um Feigwarzen oder Epitheliome handelt, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, da, wie wir gesehen haben, nicht feststeht, was die Alten eigentlich unter *θύμος* resp. Thymium verstanden.

Doch weist Alberts[3]) auf eine Stelle im Soranus hin, wo er *περὶ σκιῤῥου καὶ σκληρωμάτων ἐν ὑστέρᾳ* spricht, so daß anzunehmen ist, daß auch dem Soranus das Uteruskarzinom bekannt war.

Erwähnenswert von den Schriftstellern dieser Zeit ist noch Rufus von Ephesus, der zum ersten Male, wenn auch sehr unklar, den melanotischen Krebs beschrieben hat. Die von ihm vorhandenen Fragmente finden wir bei Aetius und Oribasius (lib. 45, cap. 11).

Daselbst erwähnt Rufus ein Karzinom, das den Warzen (*ἀκροχορδόνες*), oder Feigwarzen (*θύμοι*) ähnlich sieht, aber schwärzer, rauher und größer wäre und besonders an den Wangen, Lippen und Ohren vorkomme.

Im übrigen war Rufus sehr operationsscheu.

Zu der Zeit, in welcher die römische Kunst verfiel und die Sittenlosigkeit den höchsten Grad erreichte, lebte derjenige Schriftsteller, dessen medizinisches System wohl ein Jahrtausend lang die gesamten Ärzte der Welt in ihrem medizinischen Denken und Handeln beeinflußt hat, ein Mann, der viele Jahrhunderte lang der Medizin seinen Stempel aufdrückte und durch seine Autorität die Ärzte, die auf seine Worte schwuren, von weiteren exakten Forschungen abhielt, so daß sein System maßgebend für viele Jahrhunderte wurde.

Dieser Mann war

Cl. Galenus*)

(131—203 p. Chr.), der Leibarzt des jungen Commodus.

---

[1]) Vgl. Benedict Textor: De Cancri Natura et Curatione ex probatissimis quibusque autoribus, tum Graecis, tum Latinis. Lugduni 1550 u. Aetius l. c. (S. 8) lib. XVI cap. 44—50. Vgl. auch Bd. III_2, S. 169.

[2]) Auch Archigenes kannte schon das Uterusspekulum. E. Gurlt z. B. bildet in Bd. I Taf. III Fig. 99a u. b ein schönes, 3armiges Spekulum ab. (In Pompeji gefunden.) Übrigens kannten auch schon die alten Juden ein Spekulum in Röhrenform aus Zinn. Vgl. A. Grünbaum. (Tractat Nidat Fol. 66 Col. 1 in Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1886 Bd. I, S. 305.) Vgl. über die Geschichte des Uterusspekulums: Bd. II, S. 911ff., 922ff.; Bd. IV, S. 445.

[3]) l. c. S. 5. Vgl. auch: Max Wegscheider: l. c. S. 9 (Kapitel 84). In der nur zum Teil erhaltenen Schrift: „*Περὶ γυναικείων παθῶν*" beschreibt Soranus die zirrhösen Geschwülste des Uterus.

*) Nicht Claudius, sondern Clarus (vgl. unsere Bemerkungen in Bd. II, S. 361, Anm. 3).

Es würde hier zu weit führen, wenn wir auch nur kurz skizzieren wollten, wieviel Hypothesen, wieviel Wahres und Falsches in den etwa 500 Schriften dieses fruchtbaren Schriftstellers niedergelegt sind.

Galen war der Begründer der experimentellen Physiologie und Pathologie, obwohl er seine anatomischen Kenntnisse nur aus Sektionen von Tieren, besonders von Schweinen und Affen, sich erwarb.

Für unsere Zwecke möchte ich nur folgende Punkte als bedeutungsvoll hervorheben.

Galen hatte eigentlich kein eigenes System, sondern zergliederte nur das der Methodiker, und kann somit nur als ein Autor angesehen werden, der den hippokratischen Dogmatismus erweiterte und ausdehnte.

Das Pneuma ist das Wesentlichste bei ihm, welches den Körper, der sich, wie bei Hippokrates, aus den festen Teilen und den vier Säften aufbaut, regiert.

Dieses Pneuma wirkt in dreifacher Gestaltung als *πνεῦμα ψυχικόν* (Gehirn), — *ζωτικόν* (Herz) und *φυσικόν* (Leber).

Die vier Kardinalsäfte: Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle, spielen in der Pathologie eine große Rolle.

Gesundheit und Krankheit hängen von der Mischung, Quantität, Deplazierung (error loci) und der Aktion dieser Kardinalsäfte ab.

So erklärt er z. B. die Entzündung dadurch, daß Blut in einen Teil des Körpers eintritt, wo es vorher nicht vorhanden war; das Erysipel entsteht, wenn gelbe Galle und Blut an einem neuen Ort in einem Organ abgelagert werden.

Die Krasis, die Coctio, die Krisis sind die Hauptmomente im Verlauf der Krankheit.

Uns interessiert nun hier besonders die Theorie über die Krankheiten, die durch die schwarze Galle (die von der Milz abgesondert werden soll, während die gelbe Galle von der Leber stammt) hervorgerufen werden.

Denn die **schwarze Galle** ist die Ursache des Krebses, und diese Theorie hat bis spät in das 18. Jahrhundert hinein als ein Dogma gegolten.

Bevor wir jedoch die Ansichten Galen's über Ätiologie, Pathologie und Therapie des Krebses erörtern, müssen wir noch erwähnen, welche Anschauungen die Alten überhaupt über die Geschwülste hatten, und welche Gruppierung resp. Einteilung bei den Geschwülsten üblich war.

Die Alten teilten die Geschwülste ein in Tumores secundam, supra und praeter naturam.

Unter „Tumores secundam naturam" verstand man alle Geschwülste, welche durch normale, physiologische Produktionen entstanden sind; zu diesen gehören z. B. der gravide Uterus, die Vergrößerung der Mammae bei der Pubertät usw.

Die Tumores „supra naturam" waren das physiologische Produkt krankhafter Störungen, z. B. die Kallusbildung bei Frakturen.

Unter „Tumores praeter naturam" verstand man nun alle übrigen, durch Neuproduktion hervorgerufenen Geschwülste. Da diese nun besonders durch die Humores verursacht wurden, so nannte man sie auch „Tumores humorales".

Diese Einteilung der Geschwülste wurde übrigens bis zur Renaissance beibehalten.

Für uns kommen also nur die „Tumores praeter naturam" in Betracht.

In seiner Schrift: *περὶ τῶν παρὰ φύσιν ὄγκων*[1]) (Bd. VII, Kap. 2)

[1]) Ausgabe von Carolus Gottlob Kühn, 22 Bände, Lipsiae 1821—23. Vgl. Ackermann: Historia literaria Galeni in: Fabricius: Biblioth. graeca. — Samm-

werden alle mit Schwellung verbundenen Zustände erörtert und in humoralpathologischer Art erklärt.

Galen beschreibt folgende Geschwülste: die *ἀθερώματα, στεατώματα, μελικηρίδες* (Honig enthaltende Geschwülste, Zysten?), die *ἄνθρακες, γάγγραιναι, ἕρπητες, ἐρυσιπέλατα, σκίῤῥοι, οἰδήματα, καρκῖνοι* und *πνευματώσεις* (das durch einen fünften Humor hervorgerufene Emphysem!).

In der aphorismenähnlichen Schrift: *Ὅροι ἰατρικοί* (Definitiones medicae[1])) gibt nun Galen eine genauere Erklärung für die Bezeichnung *Σκίῤῥος, καρκῖνος* und *καρκίνωμα.*

Unter *Σκίῤῥος*[2]) versteht er eine mit Härte, Schwere, Unbeweglichkeit und Unempfindlichkeit verbundene Geschwulst am Körper, rechnet also den Zirrhus noch zu den gutartigen Geschwülsten.

In Kap. 13 seiner Schrift „De tumoribus praeter naturam" (T. VII ed. Kühn) spricht er nun von den bösartigen Geschwüren (*κακοήθης*). Zu diesen rechnet er den *καρκῖνος*, der dadurch entsteht, daß die *ψώρα* und die *λέπρα*, welche sonst nur allein Affektionen der melancholischen Haut sind, in die Adern und in die Weichteile eindringen.

Das *καρκίνωμα*[3]) ist eine bösartige (*κακοήθης*), sehr harte (*περίσκληρος*), nicht ulzerierte Geschwulst. Zu den ätiologischen Ursachen des Krebses zählt Galen, abgesehen von dem eben erwähnten Eindringen der *ψώρα* und *λέπρα* in die Blutgefäße und Weichteile, besonders die Eindickung der schwarzen Galle, welche aus dem Humor melancholicus entsteht. Ist die Galle scharf, dann entwickelt sich der Cancer exulcerans, ist sie milder, dann entsteht der Cancer occultus.

Die Entstehung des Krebses aus eingedickter, schwarzer Galle basierte auf der Beobachtung Galen's, daß melancholische Frauen besonders vom Krebs heimgesucht wurden. Die Suppressio mensium und die der Hämorrhoiden schuldigt er[4]) besonders als krebserzeugend an, da dadurch die schwarze Galle keinen Abfluß hätte.

Dort, wo die schwarze Galle am leichtesten eingedickt wird, nämlich im Gesicht, an den Ohren, der Nase, der Lippe und an den Mammae, ist auch der Lieblingssitz des Krebses.

In bezug auf die Diagnose meint zwar Galen, daß man den Krebs schon beim Beginn diagnostizieren müsse, doch bringt er es über eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose nicht hinaus. Auch er konnte den Krebs nur aus dem Verlauf diagnostizieren[5]).

In der vorhin schon genannten Schrift „De tumoribus praeter naturam" gibt Galen folgende Darstellung über die klinischen Symptome des Krebses:

„Cancer est tumor durus, inaequalis, rotundus oris praetumidis aspectu teter inflammatione nigrior, ac minus calidus, lividus, fuscus, renixu valido venosus: hoc est; venis in ambitu sanguine melancholico turgidis et pedum cancri animalis modo eminentibus . . . subito accescens, primo indolens procedente vero tempore aegros perpetuo fere dolore infestus."

---

lung der echten Schriften Galen's, Nr. 47. Im übrigen verstand Galen unter *ἕλκος* nur eine Kontinuitätstrennung.

[1]) Ed. Kühn: T. XIX. p. 346. Vgl. E. Gurlt l. c. (S. 4) Bd. I S. 449.

[2]) *σκίῤῥος* = hart, wurde für jede harte Geschwulst angewendet, stammt nicht, wie einige Autoren angeben, von *σκίρος* = Gips ab.

[3]) *Ὅροι ἰατρικοί.* Ed. Kühn. T. XIX Nr. 393.

[4]) ad Glaucon lib. II cap. 2 u. 10.

[5]) ad Glauc. lib. XIV cap. 9.

In seiner Schrift „de arte curat." (lib. II cap. 10) gibt er nun eine genauere Erklärung, weshalb der Krebs seinen Namen von dem Krebstier her hat. . . . Nam, quemadmodum in isto pedes ex utraque parte sunt corporis, ita in hoc morbo venae distenduntur ac figuram omnino semilem cancro repraesentant.

Da Galen die Lymphgefäße nicht kannte, so schrieb er die Ausbreitung des Krebses und dessen Wachstum also den Venen zu, die die eingedickte, schwarze Galle weiter fortführten.

Wichtig ist auch, daß Galen in derselben Schrift nur dann eine Geschwulst für Karzinom hielt, wenn sie auf der Außenseite des Körpers vorhanden war.

Der Krebs innerer Organe war ihm nicht bekannt, obwohl Schriftsteller vor ihm, wie wir gesehen haben, wenn auch nur in hypothetischer Form, von einem Krebs der inneren Organe sprachen.

Für Galen war nur der Cancer occultus einer Therapie zugänglich. Ganz richtig sagt er:

„Proinde huic malo incipienti priusquam in parte omnino figatur, quam oxyssime occurrere est operae pretium."

Zu diesem Zwecke unterwarf er den krebskranken Patienten einer innerlichen und äußerlichen Behandlung[1]).

Zunächst purgierte Galen tüchtig mit Aloe, Hiera picra, Rhabarber und Cassia. Auch den Theriak[2]) und Mithridates[3]) wandte er an, ließ auch das alte Volksmittel, Gänseblut*), trinken.

Dann aber legte er den größten Wert auf eine besondere Diät, hauptsächlich verbot er solche Nahrungsmittel, welche nach seiner Meinung viel schwarze Galle bildeten.

Da die Diät auch in späteren Jahrhunderten eine große Rolle bei der Behandlung der Krebskrankheit spielte, so will ich an dieser Stelle einen Speisezettel für Krebskranke von Galen, nach Benedict Textor[4]), zitieren:

Verboten war:

Wein, Essig, Kohl, alter Käse, Fleisch mit Haut goût, Pökelfleisch, Ziegen-, Hirsch- und Hasenfleisch, Walnüsse.

Dann ließ Galen hin und wieder auch die Patienten fasten und suchte psychische Erregungen von denselben fernzuhalten.

Erlaubt war besonders:

Gerstenabkochung, Gemüse, Milch, junges Ziegenfleisch, Kalbfleisch, Geflügel, Fische, die sich an Felsen aufhalten (Pisces saxatiles), leichter Weiß- und Rotwein.

Die äußere Behandlung bestand in Aderlässen und Anwendung des Ferrum candens.

Wie aus seiner Schrift ad Glaucon Lib. II ersichtlich ist, scheute Galen auch nicht vor der Operation mit dem Messer zurück; so operierte er z. B. ein Mammakarzinom mit dem Messer, drückte die Venen (wie damals üblich) aus, kauterisierte die Wunden und hatte auch nach seiner Mitteilung gute Erfolge.

---

[1]) Vgl. die Schrift von Benedict Textor l. c. S. 10.

[2]) Von Andromachus aus Kreta, Leibarzt des Kaisers Nero, erfunden, aus 70 Substanzen bestehend.

[3]) Von Mithridates VI. von Pontus, genannt Eupater (gestorben anno 63 a. Chr.) erfunden, aus 54 Substanzen bestehend.

*) Vgl. auch Bd. III_2, S. 442.

[4]) l. c. S. 10.

Er will aber auch schon durch Purgiermittel allein, Heilung von Krebs erzielt haben!

Die innerliche Behandlung behauptete jedoch bei Galen den ersten Platz, da er ja den Krebs für eine Konstitutionskrankheit hielt.

Zu den äußerlichen Mitteln gegen den Krebs, die zu damaliger Zeit viel angewandt wurden, gehörten nun auch verschiedene Salben, so ein Unguentum quod repellit et digerit, bestehend aus:

Plumbum, Pompholyx, Thus, Absinth, Cera und Succ. solani.

Bei nicht ulzeriertem Cancer wurden Kataplasmen aus Brot, Eschenblättern und anderen Stoffen angewendet.

Zur Schmerzlinderung war eine Salbe aus Mohnköpfen im Gebrauch. Ferner wurden Papaver, Psyllium und Datteln, Ösypus (Schweiß aus der Schafwolle, beliebtes Schönheitsmittel der Römerinnen) und andere Drogen angewendet.

Noch einen Schriftsteller aus dieser Zeit, dem einige Fortschritte in bezug auf Diagnose und Therapie des Krebses zu verdanken sind, müssen wir an dieser Stelle anführen, nämlich

Leonides von Alexandrien,

der etwa 180 p. Chr. unter M. Aurelius oder Commodus lebte, dessen Schriften aber fast alle verloren gegangen und uns nur teilweise aus den Schriften des Aetius[1]) bekannt geworden sind.

Leonides unterschied bei den Tumores praeter naturam das Steatoma (adipem in se continens), breitbasige und gestielte Lipome und trennte diese Geschwülste von dem Krebs.

Er war der erste, der bei den Mammakarzinomen den Zirrhus vom Cancer abgrenzte, klinisch beschrieb, auf den geringen Blutgehalt des ersteren hinwies und auf die eingezogene Brustwarze beim Mammakrebs aufmerksam machte.

In dem Kapitel: „de mammis induratis“ sagt er darüber:

„In aliis equidem corporis partibus prius ostendimus, induratum tumorem sine dolore esse. At in mammis non ex affectionis natura, sed detractae papillae gravitate dolorem inducit.“

Die Warnung des Hippokrates, den ulzerierten Krebs nicht zu operieren, hat die Ärzte jahrhundertelang vor jeder größeren Operation zurückgeschreckt.

Nur kleinere Tumoren wurden mit dem Ferrum candens entfernt, welches auch zu gleicher Zeit zur Blutstillung diente.

Leonides aber war einer der ersten, der, besonders beim Mammakrebs, energisch vorging. Er operierte mit dem Messer, und zwar im Gesunden, benutzte dann das Ferrum candens, indem er dabei den doppelten Zweck verfolgte, das Blut zu stillen und die Reste der Geschwülste zu zerstören*).

Über diese bemerkenswerte Tatsache finden wir bei Aetius folgende Mitteilungen[2]):

„Si itaque tota mamma indurata fuerit, atque ita scirrhi tumor induratus thoraci annexus, ut citra periculum a sanis partibus amputari

[1]) In der von mir benutzten Ausgabe von Jan. Cornarius im lib. XVI cap. 44 bis 50. Vgl. l. c. S. 8. Anm. Vgl. auch Max Wegscheider, l. c. S. 9.

*) Vgl. auch Bd. IV, S. 4, 5, 36.

[2]) In der von mir benutzten Ausgabe von Jan. Cornarius lib. XVI 44—50.

non possit, chirurgiam nequaquam attentabimus. Si vero summitas mammae solum indurata fuerit, aut ultra dimidium affectio non occupavit, summitas amputanda est citra inustionem, neque enim in scirrhi tumore indurato velut in cancro sanguinis eruptionem vereri oportet."

Um nun die Blutungen bei der Operation des Mammakrebses zu stillen, verfuhr Leonides folgendermaßen[1]):

„Ego quidem in cancris in pectore obortis Chirurgiae uti soleo, quae sic fit:

Aegram supinam decumbere facio, deinde supra cancrum partem, mammae sanam incido et incisam cauteriis inuro, donec crusta inducta sanguinis eruptio sistatur.

Mox iterum incido et profundam mammae disseco, ac rursus partes incisas uro, saepeque idem repeto et secans et sistendi sanguinis gratia inurens.

Ita enim sanguinis eruptionis periculum evitatur.

Post amputationem vero integram rursus partes omnes ad resiccationem usque inuro.

Et primae quidem inustiones sanguinis sistendi gratia fiunt, postremae vero ad omnes morbi reliquias abolendas!"

Also Leonides operierte durchaus rationell und erfüllte schon eine Indikation bei der Operation, auf die erst wieder in allerjüngster Zeit die Aufmerksamkeit gelenkt worden ist. Insofern bedeutet die Therapie des Leonides einen bedeutenden Fortschritt bei der Behandlung des Krebses.

Leider hat, wie wir später sehen werden, Leonides nicht viel Nachahmer gehabt. Seine Beobachtungen und Erfahrungen haben die späteren Generationen nicht davon abgehalten, wieder in den hippokratischen Nihilismus zurückzufallen.

Mittelalter.

(Von 476 bis Ende des 15. Jahrhunderts.)

Mit dem Untergang des weströmischen Reiches trat auch für die Kunst und Wissenschaft ein Verfall ein, und nur im Ostreich hielten sich Kunst und Wissenschaft auf einer gewissen Höhe. Die freie, selbständige Forschung hatte aufgehört.

In dieser trostlosen Zeit ist auch eine Menge medizinischer Schriften verloren gegangen, und nur der Anregung einiger byzantinischer Herrscher ist es zu verdanken, daß von einzelnen hervorragenden Ärzten dieser Zeit die Schriften der älteren und zeitgenössischen Autoren gesammelt und uns dadurch erhalten wurden.

Diese Epoche in der Medizin, die wir die

Byzantinische Periode[2])

nennen, verkörpert also die Zeit des Sammelns und Kompilierens der medizinischen Schriften, und wird durch die drei Enzyklopädisten

[1]) Kap. 46.

[2]) Vgl. Richard Friedländer: Die wichtigsten Leistungen der Chirurgie in der byzant. Periode. I.-D. Breslau 1883.

Oribasius, Aetius und Paulus von Aegina repräsentiert, die auch für uns von Wichtigkeit sind, da wir in ihren Sammelwerken viele Ansichten von medizinischen Schriftstellern finden, deren Schriften verloren gegangen sind.

Oribasius[1])

325 p. Chr. zu Pergamon geboren, Leibarzt des Kaisers Julianus (Apostata) 361—363 p. Chr., gestorben zu Konstantinopel im Jahre 403 p. Chr. Im Auftrage des Kaisers machte er kritisch gesichtete Auszüge aus Galen und anderen alten Schriftstellern.

Es entstand ein 70 Bücher starkes Werk „Ἰατρικαι συναγωγαι" (Collectan. medicinalia), von denen jedoch nur 25 erhalten sind. In der von mir benutzten Ausgabe[2]) finde ich folgende Bemerkungen über den Krebs[3]): „Jam vero cancri quoq. ex atra bili ferrente, quae si acrior fuerit, cum ulcere erumpunt."

Es ist bemerkenswert, daß hier schon von einer gärenden Substanz als Ursache des Krebses gesprochen wird und von einer Schärfe, die den Cancer ulceratus erzeugen soll, eine Ansicht, die, wir wir sehen werden, in späteren Jahrhunderten gang und gäbe war.

Von der Inflammatio ist der Cancer dadurch unterschieden: neque ita rubent, ut in inflammationibus, sed color earum sanguinis colori respondet.

Der Cancer ist im allgemeinen unheilbar: „Caeterum cancer propter hujus humoris crassitiem non sanescit."

Nur im Beginn ist der Cancer zu heilen, „evacuatione melancholici humoris".

Als Palliativum beim ulzerierten Krebs wandte Oribasius den Succus Solani auf Leinwand und eine Salbe aus Pompholyx (Hüttenrauchruß) an, ein, wie wir sehen werden, auch in spätern Jahrhunderten viel gebrauchtes Medikament gegen Krebs (vgl. auch Bd. III_2, S. 96).

E. Gurlt erwähnt noch, daß in der von ihm benutzten Ausgabe[4]) auch der schon von Galen gegen Krebs benutzte Arsenik und das rote Operment (σανδαράκη) als Mittel gegen Krebs aufgezählt werden.

Aetius aus Amida,

Leibarzt des Kaisers Justinian, geboren im Jahre 502, gestorben im Jahre 575 p. Chr.[5]), verfaßte ebenfalls ein Sammelwerk aus den alten Schriftstellern, mit Ausnahme des Hippokrates.

In der von mir benutzten Ausgabe[6]) finden wir hauptsächlich Auszüge aus den verloren gegangenen Schriften des Leonides von Alexandrien (vgl. S. 14) und des Archigenes (S. 9).

Was diese Schriftsteller über Krebs geschrieben haben, ist bereits an den angeführten Stellen erwähnt.

[1]) Vgl. Biographie von Eunapius: Βίοι φιλοσόφων καὶ σοφιστῶν ed. Boissonade Amstel. 1822.
[2]) Oribasii Sardiani Medici . . . . opera omnia. Interprete Joanne Baptista Rasario (3 Bd.) Basileae 1557.
[3]) T. 1. Synopseos ad Eusthatium filium Libri novem — . . . . Buch VII cap. XIII (S. 231 der Rasario'schen Ausgabe).
[4]) Von Bussemacher u. Darenberg. Paris 1851—76. T. IV Buch 51 p. 499.
[5]) Vgl. Emil Isensee: Geschichte der Medizin. Berlin 1840. Vgl. auch Max Wegscheider, l. c. S. 9.
[6]) Aetii Amideni . . . de re medica von Baptista Cornarius. Vgl. Anm. S. 8.

Aetius gibt uns auch Aufschluß über mannigfache, bösartige Geschwülste, die zu damaliger Zeit bekannt waren.

Erwähnenswert ist noch eine gute Beschreibung des Uteruskrebses, auf die Waldeyer[1]) aufmerksam macht. Aetius will diese Schilderung aus den Schriften des Archigenes*) entlehnt haben.

Im Tetrabiblion IV, cap. 94 heißt es vom Uteruskrebs:

„Cancratorum uteri tumorum aliqui ulcerati sunt, aliqui non ulcerati quemadmodum de mammis supra diximus. Itaque in non ulceratis tumor circa os uteri reperitur durus, ad tactum renitens inaequalis eminens, colore faeculentus, ruber aut sublividus, vehementes dolores inducens circa inguina summum ventrem pectinem ac lumbos, qui ad manuum contactum et medicamentorum varietatem exacerbantur. — Si vero ulceratus est cancer, supra dolores, duritiasque ac tumorem, ulcera corrosa et inaequalia videntur, plerumque sordida eminentia albicantia, quae vero pura putantur faeculenta, livida, rubicunda et eruenta apparent. Excernitur autem at ipsis sanies tenuis aquosa, nigra aut fulva graveolens. Aliquando et sanguis defertur et alia signa adsunt supra de uteri inflammatione relata. Proinde affectio haec incurabilis est, velut etiam Hippocrates pronunciavit mitigari tamen ac leniri potest."

In Lib. XIV, cap. 4 der von mir benutzten Ausgabe gibt Aetius eine Erklärung darüber, was man seiner Zeit unter Thymus verstand, worauf wir schon (S. 8) hingewiesen haben.

An derselben Stelle setzt Aetius auseinander, was Acrochordon bedeutet, „id est verruca turgida quaedam est ita apellata, quod apici incisae chordae maxime assimilatur".

Die Bezeichnung „Clavus" erklärt er folgendermaßen: „callosa eminentia est capiti clavi similis."

Im Buch XIV, cap. 1—11 werden die Fissuren, Tubercula und Condylomata des Anus beschrieben; die Beschreibung deutet auch auf Rektumkarzinom hin.

Im allgemeinen versteht Aetius unter Thymium fast immer das Karzinom. In Buch XIV, cap. 105 heißt es: „Thymus aut in alis pudendi, aut in ipso pudendo, aut in uteri osculo, aut collo generantur."

Nebenbei erwähnen müssen wir hier noch:

Alexander von Tralles

(525—605 p. Chr.), der sich hauptsächlich mit inneren Krankheiten beschäftigte, in denen er manches Vorzügliche leistete. (Phthisis, Würmer usw.)

In bezug auf den Krebs huldigte er den humoralpathologischen Anschauungen seiner Zeit. Im 9. Buch seiner *Ἰατρικὰ δυοκαίδεκα* erwähnt er den Cancer und rühmt besonders eisenhaltige Getränke bei Leberkarzinom.

Paulus von Aegina

aus der Alexandrinischen Schule (625—690 p. Chr.) ergänzte teilweise die Schriften des Oribasius. Sein Kompendium „*Ἐπιτομῆς βίβλια ἑπτα*" war jahrhundertelang in Geltung.

Wenn Paulus uns auch nichts über die Krebskrankheit bringt, was nicht schon aus den Schriften des Oribasius bekannt ist, so ist doch

[1]) Über den Krebs, Volkmann's Sammlung 1873 Nr. 33.

*) Vgl. auch Max Wegscheider, l. c. S. 9, Kap. 97.

eine Stelle seiner Schrift bemerkenswert, aus der wir ersehen, daß Paulus auch den innern Krebs kannte, indem er behauptete, daß der Krebs an jeder äußern und innern Stelle entstehen könne[1]).

„In omni corporis parte cancer nasci solet. Nam et in oculis et in utero velut in tractatione de ipsis dictum est, et in aliis pluribus partibus. Verum in mammis mulierum maxime abundat, eo quod laxae sunt et materiam quae crassissima est prompte suscipiunt."

Als Ursache gilt, wie bei allen Autoren, die „Atra bilis, et si acrior fuerit, cum exulceratione".

Der Name rührt von der den Krebsfüßen ähnlichen Ausbreitung des Cancers her. Andere wieder sagen, der Name rühre daher — „quod ita partibus adhaeret, ut aegre avelli possit, si quas apprehenderit".

Paulus scheint aus derselben Quelle wie Aetius geschöpft zu haben; denn fast wörtlich finden wir diese ganze Auseinandersetzung bei Aetius (vgl. S. 9), der wenigstens als seine Quelle die Schriften des Archigenes angibt, während dies Paulus nicht tut.

An verschiedenen Stellen[2]) noch finden wir den Krebs erwähnt. So unterscheidet Paulus auch die chronische Metritis vom Carcinoma uteri, und da schon Archigenes[3]) den Mutterspiegel kannte, und Paulus aus den Schriften desselben schöpfte, so war ihm selbstverständlich auch dieses Instrument, welches er *διοπτρισμός* nannte, bekannt.

Im großen und ganzen war Paulus kein Freund von Operationen und empfahl nur die Exstirpation und Kauterisation des Mammakrebses.

Erwähnenswert sind noch die Erklärungen für die damals gebrauchte Bezeichnung einzelner bösartiger Geschwüre, die als Ergänzung der von Aetius (S. 17) gegebenen Nomenklatur dienen können.

Für die Bezeichnung „Chironium" gibt er die Erklärung[4]), „velutiquae chirone[5]) ipso opus habeant ad sanationem". Telephia: „quod Telephus[6]) ex ejusmodi ulcere diu laboravit".

Mit Paulus von Aegina schließt das Zeitalter der klassischen Periode.

Die Araber

(7. bis 12. Jahrhundert p. Chr.)

bilden den Übergang von der klassischen Periode zur Renaissance.

Das religiöse Moment hinderte, besonders in der Medizin, durch das Verbot von Sektionen menschlicher Leichen, jede freiere Entwicklung in dieser Wissenschaft.

Die arabischen Ärzte beschränkten sich hauptsächlich auf die Interpretation der klassischen Schriftsteller, besonders des Galen, der ihr Vorbild war.

Nichtsdestoweniger leisteten die Araber Hervorragendes in der Therapie durch ihre chemischen und botanischen Kenntnisse und durch das

[1]) In der von mir benutzten Ausgabe Pauli Aeginetae: Totius rei Medicinae Libri VII. per Janum Cornarium Basiliae 1556. (Die beste Ausgabe soll übrigens nach E. Gurlt, die englische von Francis Adams London 1844—47 sein.) Lib. IV, cap. 26.

[2]) Lib. III, 72.

[3]) Vgl. Anm. S. 10.

[4]) Lib. IV, cap. 46.

[5]) Chiron hatte durch einen Pfeil des Herkules eine unheilbare Wunde erlitten.

[6]) Sohn des Herkules, wurde von Achilles mit dem Speer verwundet, durch den Rost desselben aber geheilt.

Studium, das sie der Prognose und Diagnose der Krankheiten widmeten. Die Kenntnis der Masern und Pocken z. B. verdanken wir den Arabern.

Bei den Arabern unterscheidet man gewöhnlich 3 Perioden:

I. Periode (um 850 p. Chr.) = die Schriftsteller beschäftigen sich nur mit der Übersetzung der griechisch-römischen Autoren.

II. Periode (um 900 bis 1100 p. Chr.) = repräsentiert die Blütezeit, deren Hauptvertreter das Dreigestirn Rhazes, Albukassim und Avicenna waren.

III. Periode (um 1150 p. Chr.) = beginnender Verfall. Für die Medizin kommen aus dieser Periode nur Avenzoar und Averroes in Betracht.

Uns interessieren hier nur die Vertreter der II. und III. Periode, in deren Schriften doch manches Bemerkenswerte über die Krebskrankheit mitgeteilt wird.

Rhazes

(eigentlicher Name: Abu Beckr Mohammed Ben Za Kerijja el Razi), etwa um 850 p. Chr. in Raj (Persien) geboren, lebte in Bagdad, starb daselbst im Jahre 923 p. Chr., des Augenlichts beraubt, auf Befehl des Fürsten el Mansur, dem er eines seiner Hauptwerke, das Liber Medicinae Mansuricus, gewidmet hatte.

Von seinen vielen Schriften[1]) kommen für uns, außer dem obengenannten Werk, nur die Schrift „el Hâwi seu Continens[2]) (30 Bücher)" in Betracht, in der er die Krebskrankheit ausführlicher abhandelt. Jedoch bietet die Schrift nichts Neues. Sie enthält die Theorie des Galen und die Therapie des Hippokrates.

Mehr Ausbeute, in bezug auf die Krebskrankheit, finden wir in dem obengenannten „Liber Medicinae Mansuricus"[3]).

Im Lib. VII cap. 9 (De re medica, S. 167) beschreibt er den Cancer folgendermaßen: „Cancer est aegritudo, in qua maxima est fatigatio, ac fere incurabilis existet. Cui, si illico, ex quo incipit, succuratur et ut debet regatur, forsitan stabit ut est, neque augmentabitur. Cum aut creverit, semper sic manebit. Qui deterior est, si ulceretur. . . ."

Rhazes definiert den Cancer folgendermaßen:

„Cancer . . . durum est apostema, magnam in corpore habens radicem. . . Ulcus autem, quod in cancro sit, est foetidum, labia habens crassa. . . ."

Rhazes kennt sehr gut den Krebs innerer Organe, und finden wir an einzelnen Stellen genauere Beobachtungen hierüber aufgezeichnet. So beschreibt er[4]) z. B. den Uteruskrebs, bei dem er einen ulzerierten und nicht ulzerierten unterscheidet. „Cum indurata apostema in matrice et non resolvitur et remanet in tempore cum duritie caliditas pauca et dolor et pulsatio non fortis, tunc apsotema dum factum est cancer."

Ferner erwähnt er[5]), daß auch in der Nase Krebs vorkommen könne: „Cognoscitur vero, an hujuscemodi affectus cancer sit (zum Unter-

[1]) Vgl. F. Wüstenfeld: Geschichte der arabischen Ärzte und Naturforscher. Göttingen 1840.

[2]) Herausgegeben von Hieronymus Surianus. Venetiis. 1509. Lib. XXVII, 3. Traktat.

[3]) Abubetri Rhazae Maomethi ob usum experientiamque multiplicem et ob certissimas ex demonstrationibus logicis indicationes . . . fidelissime exponit et in lucem profert per Gerardum Toletanum, medicum Cremonensem, Andream Vesalium Bruxellensem, Albanum Torinum etc. Basileae 1544 (Officina Henrichi Petri), 4°. 590 S.

[4]) Lib. I (Lib. Divisionum), cap. 86 S. 446.

[5]) Tract. II, ibidem (Buch 9 der Gerardi'schen Ausgabe).

schied von Polypen) ex eo videlicet si durus est et venas tumidas habet, et ad palatum usque nonnunquam prorepit. . . ."

Seine Therapie[1]) war hauptsächlich medikamentöser Natur. Salben (aus Pfeffer und Blei) spielten eine große Rolle. Auch die Operation empfahl er, aber nur im Beginn der Krankheit. „Cura ejus (Uteruskrebs) similis est curae apostematis duri, tantum in principio, nam cum antiquat, non sanat." (Gegen den fötiden Ausfluß empfahl Rhazes Klistiere mit Muttermilch!).

Den Krebs, der an den inneren Organen seinen Sitz hat, hält Rhazes für unheilbar.

„Et fortasse oritur hoc apostema in locis anhelitus, aut deglutiendi et tunc fortasse ad malum adducet diem aegrumque plerumque interficit."

Zugleich rät er, wie damals üblich, die Venen, die nach damaliger Ansicht die Materia peccans enthielten, tüchtig auszudrücken.

Abulcassim

(eigentlich Abul-Câsim Chalaf Ben Abbâs el Zakrawi), bei Cordova geboren um 912 p. Chr., lebte bis 1013. Sein Hauptwerk, genannt „Altasrif", enthält 30 Bücher. Das 30. Buch ist der Tractatus de operatione manus seu de chirurgia Albucasis[2]).

Abulcasis schöpfte hauptsächlich aus den Schriften des Paulus von Aegina. Kap. 53, welches die Anatomie behandelt, ist aus Galen entlehnt.

Kap. 53 behandelt den Krebs, dessen Prognose er, besonders bei dem großen Krebs, für eine sehr schlechte hält:

„Quando cancer antiquatur et est magnus non oportet, ut appropinques ei, ego enim non potui sanare ex eo aliquam, neque vidi alium ante, qui pervenerit ad illud."

Kap. 72 handelt vom Uteruskrebs. Abulcassim ist kein Anhänger der blutigen Operation durch schneidende Instrumente, sondern empfiehlt das Cauterium actuale.

Der berühmteste der arabischen Ärzte war unzweifelhaft

Avicenna

(eigentlich Abu Ali el Hosein Ben Abdallah Ben el Hosein Ben Ali el Scheich el Reis Ibn Sina), kurz „Ebn Sina" und im Abendland „Avicenna" genannt.

Geboren 980 (Persien), gestorben 1037.

Von den mehr als 100 Schriften hat sein Hauptwerk, der „Canon medicinae"[3]), die größte Berühmtheit erlangt und fast die Schriften des Galen verdrängt.

Der Kanon galt bis zum 15. Jahrhundert als das beste Buch über Medizin. Im großen und ganzen ist auch dieser Fürst der arabischen Ärzte nur Kompilator gewesen.

Im Bd. II, S. 530, Lib. IV, Fen 3, Tract. 2, cap. 15 wird die Entstehung des Krebses aus der Melancholia adusta beschrieben. „Cancer est apostema melancholicum, de melancholia adusta a materia cholerica."

[1]) Lib. VII, cap. 9, S. 167 (De re medica).

[2]) Ausgabe von Lucien Leclerc. Paris 1861 (von E. Gurlt und Alberts benutzt, denen ich bei diesem Autor hier hauptsächlich folge).

[3]) Avicennae Arabum Medicorum Principes. Ex Gerardi Cremonensis versione et Andreae Alpagi Bellunensis castigatione, a Joanne Costaeo et Joanne Paulo Mongio Annotationibus jampridem illustratus. Venetiis 1595 (Apud Juntas). Fol., 2 Bände; Bd. I, 982 S., Bd. II, 437 S. und ausführlicher Index.

Die Bezeichnung „Cancer" rührt von der Ähnlichkeit mit den „Krebsfüßen" her:

„. . . per venasque, quas mittit in circuitu suo ad membrum, in quo est, quasi pedes cancri . . . praesertim vero in mollibus membris gignitur", zum Unterschied vom „Sephiros", welches Avicenna als „Apostema melancholicum durum" bezeichnet (Bd. II, S. 124, Lib. IV, Fen 3, Tract. 2).

An anderen Stellen beschreibt Avicenna noch den Cancer hepatis (Bd. I, S. 768, Lib. III, Fen 14, Tract. 3, cap. 9 — de apostemate duro et cancro hepatis); doch handelt es sich hierbei um die Leberzirrhose.

Den Uteruskrebs schildert Avicenna vollständig wie Aetius (vgl. S. 17) im Bd. I, S. 954, Lib. III, Fen 21, Tract. 2, cap. 14 (De apostemate duro in matrice).

Avicenna hält, im Gegensatz zu Abulcassim, obwohl dieser in der Chirurgie bedeutender war, den Krebs im Anfangsstadium für heilbar (Bd. II, S. 530, Lib. IV, Fen 3, Tract. 2, cap. 16 . . . „quoniam, quum incipit, fortasse est possibile, ut prohibeatur"), allerdings hauptsächlich auch nur durch innere Therapie. Kräftige Ernährung, Abführmittel, Aderlaß, ein Dekokt (ex epithymi und catarrhtico imperiali) waren die Hauptmittel.

Jedoch, eine Bereicherung der Therapie, die allerdings wenig beachtet, oder als zu gefährlich nicht weiter geübt wurde, haben wir Avicenna zu verdanken, das ist die überhaupt zum ersten Male erwähnte, innere Anwendung des Arsenik (Avicenna empfiehlt den gelben Arsenik) bei den Krebskranken (vgl. Bd. III_2, S. 28).

Diese innerliche Arseniktherapie spielte in späteren Jahrhunderten, wie wir noch sehen werden, ja sogar heute noch, eine große Rolle.

Den offenen Cancer behandelte Avicenna mit Pflaster. Bei vorgeschrittenem Krebs hält Avicenna selbst eine Radikaloperation für aussichtslos:

„Et jam narravit quidam primorum et medicus quidam incisit mammillam cancerosam radicitus et cancerata est alia."

Obgleich nunmehr die arabische Medizin dem Verfall immer näher kam, sind für uns doch noch zwei Schriftsteller aus der Niedergangsperiode von Bedeutung, und zwar Avenzoar und sein Schüler Averroes.

Avenzoar

(Abu Merwân Abdel Malik Ben Abul Alu Zohr Ben Abd el Malik Ibn Zohr), geboren im Jahre 1070, in der Nähe von Sevilla, gestorben 1162.

Seine Hauptschrift ist der „Liber Theisir"[1]. Avenzoar ist deshalb für uns von großem Interesse, weil er schon gute Kenntnisse über das Ösophagus- und Magenkarzinom hatte (letzteres beschreibt er als Verruca ventriculi), und weil er der Erfinder der Kanülenbehandlung und der Rektumernährung beim Ösophaguskarzinom war.

Über diesen wichtigen Fortschritt in der Therapie und über die klinischen Symptome des Ösophaguskrebses, die sehr richtig geschildert sind, spricht er sich folgendermaßen aus (Kap. 18):

---

[1]) Mir lag folgende Ausgabe vor: Abhomeron Abynzohar und den Theisir, Colliget Averroys Antidotarium (Schüler des Avenzoar 1149—1198), 7 Bücher. Venetiis 1496. Herausgegeben von Hieronymus Surianus.

„Incipit cum dolore leni et cum difficultate deglutiendi, quae paulatim et successivo augmentatur, donec devenerit ad privationem deglutiendi perfectam.

Primus modus est, ut apponas cannulam argenti vel stanni in gulam. Et sit cannula habens caput, quod ponitur intus in ore strictum et illud, quod remanet in manu a parte exteriori sit latum valde."

Man ersieht aus dieser Schilderung, daß Avenzoar eine, allerdings steife Sonde anwendete zur Diagnose des Ösophaguskrebses. Auch die Technik der Einführung wird ausgezeichnet beschrieben; so soll z. B. die Sonde bei Brechbewegungen etwas zurückgezogen werden, dann spritzte er Milch oder eine Mehlsuppe durch diese Kanüle in den Magen.

Avenzoar ist auch der Erfinder der Nährklistiere. Bis zu seiner Zeit glaubte man nicht, daß die Speisen vom Mastdarm in den Magen gelangen könnten. Avenzoar lieferte aber den Beweis hierfür, indem er die Patienten mit Magenkarzinom durch Nährklistiere lange Zeit am Leben erhielt. Das Instrument, das er dazu verwendete, bestand aus einer silbernen Röhre, oben mit einer Ziegenblase (als Druckmittel) versehen und auf eine Klistierspritze aufgesetzt. Erst ließ er den Darm reinigen, dann spritzte er die Nährstoffe ein.

„Et sic inde dictum intestinum suggendo recipit nutrimentum et ab ipso aliud intestinum sibi contiguum recipiendo suggit et ab illo aliud, donec sic successive ad fundum stomachi dictum nutrimentum habet devenire."

Selbstverständlich war Avenzoar über den physiologischen Vorgang, wie die Nahrung vom Darm aus in den Körper gelangt und verbraucht wird, entsprechend den geringen physiologischen Kenntnissen der damaligen Zeit, vollständig im Irrtum, und seine naive Auffassung dieses Vorgangs ist nicht weiter verwunderlich.

Jedenfalls hat Avenzoar in bezug auf die Therapie des Ösophagus- und Magenkrebses Hervorragendes geleistet, und muß dieser Autor als der Begründer der Sondentherapie angesehen werden[1]).

Das Abendland zur Zeit der Vorrenaissance.

(13., 14. und 15. Jahrhundert.)

Die Mönchsmedizin.

Im Abendland lag bis zur Gründung von Universitäten die Pflege der Wissenschaften hauptsächlich den verschiedenen Mönchsorden ob. Die Alleinherrschaft der Kirche verhinderte jedoch jegliche freie Forschung; besonders die chirurgische Wissenschaft stand auf einem sehr tiefen Niveau und wurde nur von unwissenden Badern und herumziehenden Kurpfuschern ausgeübt, zumal durch das Konzil von Tours (im Jahre 1162) und auch späterhin im 4. Lateranischen Konzil, den Geistlichen jegliche Behandlung von Wunden verboten wurde. Die Chirurgie hatte damals etwas derartig Verächtliches an sich, daß selbst noch in der Mitte des

[1]) Vgl. Näheres über die Geschichte der Magensonde im Bd. II, S. 561ff., 574ff., insbesondere auch W. O. Leube: Die Magensonde. Die Geschichte, ihre Entwicklung und ihre Bedeutung in diagnostisch-therapeutischer Hinsicht. Erlangen 1879, mit 2 Tafeln.

14. Jahrhunderts die Baccalaurei der Pariser Fakultät schwören mußten, sich nicht mit Chirurgie zu beschäftigen.

Diese Epoche der Medizin wird als das Zeitalter der Mönchsmedizin bezeichnet.

Hauptsächlich widmeten sich die Benediktiner (Cassiodor!) dem medizinischen Studium, jedoch war diese Zeit für die Medizin, sowohl in theoretischer als auch in praktischer Beziehung, vollständig unfruchtbar.

Die Haupttätigkeit der Mönche bestand in der Übersetzung des Galen und anderer älterer Schriftsteller. Magik, Alchymie und die Astrologie, Glaubenskuren und Beschwörungen spielten in der Therapie die Hauptrolle.

Erst durch die Gründung von zwei Universitäten im Abendlande, durch die Schulen von Salerno in Italien (etwa in der Mitte des 12. Jahrhunderts gegründet) und von Montpellier in Frankreich (um 1150) und späterhin von Prag in Deutschland (1348), kam ein frischerer Zug in die Medizin, obwohl alle diese Hochschulen noch unter dem Bann der Kirche standen, da diese bestimmte, welche Bücher an den Universitäten benutzt werden durften.

So kam es, daß auch an diesen Hochschulen nur die theoretische Medizin, unter Zugrundelegung der Schriften der alten Schriftsteller kultiviert wurde; die praktische Seite mußte sehr vernachlässigt werden, zumal nur äußerst selten der Kadaver eines Verbrechers den Ärzten zu Demonstrationszwecken überwiesen und Chirurgie gar nicht, oder nur privatim gelehrt wurde.

Welche Fortschritte in der Theorie, Diagnosis und Therapie der Krebskrankheit diesen Schulen zu verdanken sind, wollen wir nun im folgenden erörtern.

Die Schule von Salerno in Italien während der Zeit der Vorrenaissance.

Die Salernitanische Schule erlangte hauptsächlich zur Zeit der Kreuzzüge (11. und 12. Jahrhundert) ihre Blüte. Die Kreuzzüge, die fast alle durch das südliche Italien ihren Durchgang nahmen, gaben Gelegenheit genug zu allen möglichen Erkrankungen. An Material fehlte es also den dortigen Ärzten nicht.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Wichtigkeit der Schule von Salerno für die medizinische Wissenschaft zu erörtern, man findet darüber an anderen Stellen[1]) ganz ausgezeichnete und ausführliche Darstellungen.

---

[1]) Die medizinische Schule von Salerno nahm ihren Ausgang von den beiden Benediktiner Klöstern zu Monte Casino und Salerno (am Tyrrhenischen Meer günstig gelegen). Begründer der Medizinschule in Salerno soll, nach Ackermann, (Regimen Sanitatis Salerni, Stendal 1790) Konstantinus Africanus, um das Jahr 1080 gewesen sein.

Berühmt war das „Regimen sanitatis Salernitanum", um das Jahr 1101 entstanden, welches in zahlreichen Ausgaben und Übersetzungen verbreitet war (zuerst kommentiert von Arnold de Villanova, 14. Jahrhundert).

Vgl. auch: Ignaz Düntzer: Regimen Sanitatis Salernitanum, Köln 1841, 35 S.; L. H. Friedlaender: Geschichte der Heilkunde, Leipzig 1890 und: Georges Bécavin (L'École de Salerne et les Médecins Salernitains, Paris 1888, 127 S. gr. 8°, mit zahlreichen Literaturangaben und ausführlicher Schilderung der Bedeutung dieser Schule).

Entdeckt wurde das Manuskript zu der „Collectio Salernitana" im Jahre 1837 von G. E. Th. Henschel in der Breslauer Bibliothek, wo es bis dahin unbeachtet war, da es auf dem Titelblatt die Bezeichnung „Herbarius" trug, 225 S. 4°. (Vgl.

Mitteilungen über die Krebskrankheit von Lehrern dieser Hochschule finden wir aus der frühesten Zeit, etwa am Ende des 11. Jahrhunderts, z. B. von Petroncellus in der Schrift „Practica Petrocelli Salernitani“[1]).

Bemerkenswert ist die bis dahin nicht geübte Digitaluntersuchung beim Rektumkarzinom, beschrieben in Ep. 135: „Ad anum . . . et cum causa in turpissimo et indecoro posita sit loco non curandi decidunt . . . sed medici sin non propter turpitudinem vel foetorem ipsas immundicias extergant aut diligenter curando an palpando non succurrerunt aegroto!“

(Auch heute noch wird leider öfters die Digitaluntersuchung bei Rektumkarzinom verabsäumt!)

Von sonstigen Ärzten aus dieser Schule wäre noch zu erwähnen, daß Trotula (um das Jahr 1050 lebend) in seiner Schrift: „De morbis mulierum et eorum cura“ cap. 19 den Peniskrebs erwähnt: „De cancro atque inflammatione virgae virilis et testiculorum foramina multa cum excoriatione.“

Es scheint sich jedoch um Syphilis zu handeln, die Trotula anscheinend nicht erkannte.

Der berühmteste Arzt aus der Schule von Salerno war unzweifelhaft

Rogerio von Parma,

dessen „Practica chirurgiae“ oder „Post mundi fabricam“ (so fängt die Schrift an), um 1180 verfaßt, bis ins 13. Jahrhundert als Textbuch für Vorlesungen gebraucht und von seinem Schüler Rolando (13. Jahrhundert) und den sog. 4 Meistern kommentiert worden ist[2]).

Henschel: Catalogus codicum medii aevi medicorum ac physicorum, qui manuscripti in bibliothecis Wratislawiensibus asservantur. Breslau 1837.)

de Renzi hat im Bd. II 7 Abhandlungen veröffentlicht.

Der Hauptteil, betitelt „De aegrutinum curatione“, 173 Kapitel, stellt eine Enzyklopädie dar, aus Oribasius, Paulus von Aegina u. a.

Gemeinsam veröffentlicht worden ist dann das Breslauer Manuskript im Jahre 1849 von G. E. Th. Henschel, C. Daremberg und S. de Renzi unter dem Titel:

Collectio Salernitana; ossia documenti inediti e trattati di medicina, appartementi alla scuola medica Salernitana, raccolti e illustrati da G. E. Th. Henscheli, C. Daremberg e S. de Renzi. Publicati a Cura di Salvatore de Renzi. Napoli 1852—1859, 5 Bände.

[1]) de Renzi: T. IV p. 276 (nach dem Codex der Pariser Bibliothek Nr. 1146). Petrocellus, auch Petronius genannt, um das Jahr 1075 lebend, und erst aus dem Breslauer Manuskript bekannt geworden. Zwei Werke sind von diesem Arzt bekannt. 1. Über die Fieber: 2. die Practica, beide Schriften enthalten in dem Abschnitt: „De aegritudinum curatione“. Die Practica stellt eine Abhandlung a capite ad calcem dar und ist fast ganz im Sinne des Hippokrates und des Galen abgefaßt.

Im großen und ganzen ist Petrocellus mehr Therapeut als Pathologe.

Vgl. auch E. Nicaise: Les écoles de médecine et la fondation des universités au moyen-âge. (Revue scientif. 1891. T. 47/48.)

Wie Petrocellus hervorhebt (vgl. de Renzi, Bd. IV, S. 276), hatte man zu dieser Zeit für den Anus die mannigfachsten Bezeichnungen: „Anus multa habet nomina Alii edram vocant, alii podicum, alii stalem, alii codon, alii ficterum“.

Die Bezeichnung anus rührt, nach Petrocellus, ab „anuli etiam rotunditate“ her.

An Erkrankungen kamen im Anus vor: Rhagaden, Fisteln, Hämorrhoiden. Pustulae und Tumoren.

[2]) Vgl. Daremberg: Glossulae quatuor magistrorum super chirurgiam Rogeri et Rolandi etc. Napoli et Paris 1854. Nach Bécavin (l. c. S. 23) auch Ruggiero genannt, und um das Jahr 1230 lebend. Schüler von ihm waren: Roland von Parma, Wilhelm von Salicet, Bruno de Longobucco (Longoburgo) und Theoderich.

Diese Schrift (vgl. auch de Renzi: Glossulae quatuor Magistrorum super chirurgiam Rogerii et Rolandi, Bd. II, S. 631) bietet eine gute Übersicht über den damaligen Stand der Krebslehre, besonders in den Kapiteln 17—20. Abgesehen von den chirurgischen Erfolgen dieser 4 Magistri, besonders des Roger von Parma, auf dessen Leistungen wir schon im Bd. IV (S. 6, 204, 240, 573, 689) hingewiesen haben — selbst eine Lungenresektion bei einem Verletzten hat Roland von Parma, mit Ausgang in Heilung, ausgeführt (vgl. de Renzi, Bd. II, S. 563, Roland, III, c. XXV; vgl. auch Bd. IV (Operative Behandlung) S. 355) — wird der Cancer folgendermaßen definiert (Kap. 17, Roland, I, cap. 20):

„Cancer igitur est apostema veniens ex humore melancholico proveniente ad similitudinem cancri, qui ideo sic dicitur, quia illud animal retrograditur, ita carnem versus carnem retrogradendo corrodit, vel quia formam illius animalis in carne repraesentat."

Es werden drei Stadien des Krebses unterschieden:

I. Stadium = „Sklirosis" sive „negrosis";
II. Stadium = „Cancrena", postquam incipit corrodere;
III. Stadium = „Cancroma" (Endstadium).

Je nach dem Sitz hat der Krebs eine verschiedene Bezeichnung:

„In facie dicitur „Noli me tangere"; in medio autem corporis dicitur „cingulum", quia corpus cingit; in partibus autem extremis dicitur „Lupula"."

Dieser ist unheilbar.

Als Entstehungsursache des Cancers (Kap. 18, Text im Roland II, cap. 11) werden äußere und innere Ursachen angenommen:

„. . . aliquando vicio (sic!) exteriorum, aliquando interiorum, et maxime in mamillis, que (sic!) non purgentur menstruo naturali."

Der Cancer kann sich an den äußeren Körperteilen bilden, aber auch in partibus occultis (guttur, matrix, Penis und selbst in den testiculis!).

Hauptsächlich aber entsteht der Cancer „in locis nervosis" und ist besonders charakteristisch durch den „fetor multus".

Der Cancer kann sich auch aus Fisteln bilden. Die Differentialdiagnose zwischen Cancer und Fistel ist aber folgende:

„Cancer habet largum os et fundum strictum, Fistula autem strictum os et largum fundum."

Die chirurgische Behandlung wird, wenn irgend angängig, vor der medikamentösen bevorzugt, und zwar die radikale Operation, bis in das Gesunde hinein!

„Cancer usque ad vivum cum rasorio inscidatur, deinde ferro calido uratur, nisi sit in loco nervoso, vel arterioso, vel venoso."

In bezug auf den Brustkrebs heißt es (Kap. 19, Roland III, cap. 28):

Wenn der Krebs „dura et livida" ist, dann ist er unheilbar „nisi mamilla tota radicitus evellatur."

(Das Manuskript der Chirurgie — 4 Bücher — befindet sich in der Nationalbibliothek zu Paris unter der Nr. 7056.)

Es ist zweifelhaft, ob Rogerio „cancellarius in Montpellier", wie es im Manuskript verzeichnet ist, gewesen ist.

Allgemein wird angenommen, daß Rogerio Plagiator von Abulcassim (vgl. S. 20) gewesen ist; doch ist diese Annahme wohl unberechtigt, da die Übersetzung von Gerardus Cremonensis zu dieser Zeit in Salerno nicht bekannt war.

Die Glossulae quatuor magistrorum dürften, nach Bécavin, um das Jahr 1260 verfaßt worden sein.

Ebenso soll der Lippenkrebs bis in das Gesunde hinein ausgeschnitten werden.

Interessant ist für uns diese Schrift ferner deshalb, weil hier zum erstenmal der Fungus durae matris[1]) beschrieben wird.

„Ea scroffula, quae immobilis est cutim cum craneo inficit et condensat in unum ita siquidem, ut dura mater cum craneo eadem sit infectione conjuncta et tunc ab ipso craneo videtur habere principium. Cura talis est. Illa cutis radicitus separetur et circa infectum craneum Trypano provide fora et cum spathumine ipsum craneum totum removeas. Quia vero ipsam superfluitatem a dura matre separare valde difficile est et periculum, quod exinde provenire potest valde timendum: ideo talem curam potius dimittere quam prosequi desideramus."

Gewarnt wird auch vor einer oberflächlichen Operation des Mastdarmkrebses und des krebsigen Collum uteri; es sollen überhaupt alle „absconditi cancri" nicht angerührt werden[2]).

„Cum autem dixit (Rolandus) absconditos cancros non curare intendit non debes incendere vel incidere. Vidi autem quosdam medicos incidentes superiora cancri in ano vel in matricis collo nec sanitati profuerunt, sed potius infirmos duxerunt ad mortem, quibus, si non medicarentur, diutius et cum minori periculo viverent."

Nur da, wo eine Radikaloperation, entsprechend der zu damaliger Zeit üblichen Technik, möglich war, wurde operiert, und zwar im Gesunden. So berichtet Roland[3]) über die Operation des Peniskarzinoms:

„Si cancer fuerit in virili membro et totum membrum occupaverit, totum cancrosum et infectum excidatur, ita quod de vivo aliquantulum auferatur et cum instrumento ferreo calido vel aureo coquatur."

Von hervorragenden Männern aus dieser Schule, die im 13. Jahrhundert in Italien lebten und lehrten, wären noch erwähnenswert:

Bruno da Longoburgo[4]), der als Ursache des Krebses das in den Venen befindliche melancholische Blut ansah, das deshalb auch bei der Operation tüchtig ausgedrückt werden müßte. Bei schwächlichen Personen empfahl er Ätzmittel, ferner gibt er den Unterschied von Nasenpolypen und Nasenkrebs an[5]):

„Et fit fusci coloris: pauci sensus nimis durus: atque caro non descendit inferius: et hunc non tangas ipsum aliquo modo: quoniam est species cancri."

Wie wenig Klarheit über das, was man eigentlich unter Krebs verstand, bei manchen Autoren zu dieser Zeit herrschte, ersieht man z. B. aus einer Schrift des Teoderico Borgognoni[6]) (1205—98), der zwei Arten von Cancer unterscheidet, das „apostema melancholicum", zu dem er den Brust-Uteruskrebs und die Elephantia (!) rechnet und „quedam ulcera rotunda concava" mit indurierten Rändern, die schwer heilen, zu denen er die Frost- (!) und Unterschenkelgeschwüre zählt.

Von den drei bedeutenderen Männern aus dieser Zeitepoche, Wil-

[1]) de Renzi: l. c. T. II, Buch 1, cap. 19.

[2]) Lib. II, cap. 18 (der 4 Meister).

[3]) ibidem, cap. 20 (Roland III, 31).

[4]) „Chirurgia magna", um 1252 (in der Collect. chirurg. Venet. 1498) nach E. Gurlt. Buch I, Kap. 16.

[5]) Buch II, Kap. 2 nach, E. Gurlt.

[6]) Nach E. Gurlt Plagiator von Bruno. Cyrurgia edita et compilata (1498 gedruckt in der Collectio chirurg. Venet.).

helm von Saliceto[1]) (gestorben um 1277), einem hervorragenden Chirurgen, Mondino (1275—1326), einem bedeutenden Anatomen, der den ersten weiblichen Leichnam sezierte, und Lanfranchi, hat nur der letztere sich ausführlicher mit dem Krebs beschäftigt.

Lanfranchi,

(1250—1320), Schüler des Wilhelm von Saliceto, ist zugleich der Begründer der wissenschaftlichen Chirurgie in Frankreich, wie wir noch späterhin sehen werden, indem er, von Mailand verbannt, nach Lyon übersiedelte. Berühmt waren seine „Chirurgia parva"[2]) (1290) und „Chirurgia magna" (1296).

Lanfranchi tritt energisch für die Radikaloperation ein.

Der Krebs, der nach ihm mancherlei Ursachen hat, soll mit allen Wurzeln exstirpiert werden und „laß inen wol verbluten, truck das Melancholisch Blut wol heraus" — nach der Exstirpation kauterisierte er die Wunde. In seiner Chirurgia magna[3]) erwähnt er noch, daß der Krebs unheilbar ist, wenn er an folgenden Körperstellen sitzt:

„Ut in collo mamilla faciei partibus vel ano vel brevius dicam locis omnibus nervis venis et arteriis intricatis."

Hier sind nur Palliativmittel am Platz. Er purgiert, legt großes Gewicht auf die Diät und wendet Salbe aus Tuciam (?)[4]), Bleiweiß (damals viel gebraucht) und Roßöl an.

Das 14. Jahrhundert hat in Italien sehr wenig bedeutende Männer aufzuweisen. Von E. Gurlt wird aus dieser Zeit nur

Nicolas Florentinus (gestorben etwa um 1412 p. Chr.) erwähnt, der in seinem umfassenden Compendium[5]) den Cancer in der hergebrachten Form behandelt und für radikale Operation eintritt. Wichtiger für uns aber ist sein Sermo über die Kauterien, die er bei Krebs anwendet, und die genauere Beschreibung des Cauterium actuale (zu dem er die Metalle, Gold, Silber, Messing, Eisen rechnet) und des Cauterium potentiale (Medikamente).

Von diesen Ätzmitteln gegen Krebs wurde in Italien während des 15. Jahrhunderts recht ausgiebiger Gebrauch gemacht, wie z. B. von Bertapaglia[6]).

Erwähnenswert aus dieser Zeit ist noch Bartholomeus Montagnana (gestorben 1460 in Padua). In seiner Schrift[7]) „De aegrotudinibus

[1]) Nach J. L. Pagel (Allg. med. Zentralzeitung 1895, Nr. 37 lebte Salicet um das Jahr 1280 (von 1271—1275 in Bologna tätig). Wann dessen Chirurgie beendet worden ist, ist mit Sicherheit nicht festgestellt worden. Vgl. auch: du Verger: Mém. de l'Académie de Chir., Vol. III, p. 184. Vgl. auch Bd. IV, S. 206, Anm. 4. Von Salicet soll auch der Ausdruck „Noli me tangere" für Krebs herrühren. Vgl. auch S. 25.

[2]) Benutzt wurde von mir die deutsche Ausgabe von Otto Brunfelß: Kleyne Wundartznei des hochberümbten Lanfranci aus fürbit des wolerfarnen Chr. Gregor Flügußß. Straßburg 1539.

[3]) Vgl. die von E. Gurlt benutzte Ausgabe. Venet. 1519. (Tract. I, cap. 13, l. c., S. 4, Bd. I, S. 777.)

[4]) Aus der deutschen Ausgabe von Brunfelß nicht näher ersichtlich, um was für einen Stoff es sich handelt.

[5]) Sermon. liber scientiae medicinae oct. sermon. Sermo VII über Chirurgie. 4 Vol. Fol. Papiae 1484. (Mir nicht zugänglich gewesen.) Vgl. auch Bd. IV, S. 605 Anm. 3.

[6]) Chirurgia sive recollecta super quartum canonis Avicennae. Venet. 1490/98. Nach E. Gurlt.

[7]) Consilia magistri B. Montagnanae (Manuskript in der Wiener Hofbibliothek) Vgl. Alexander Rittmann: Kulturgeschichtliche Abhandlungen über die Reformation der Heilkunst. Brünn 1869. H. II.

mamillae" spricht er auch über den Cancer; bei der Behandlung wäre die Hauptsache, daß er nicht ulzeriert. Er machte eine Venäsektion an der Vena saphena auf der Seite, wo der Cancer saß, damit die Materia peccans nach dem Gesetz der Schwere sich dorthin senken sollte.

Von einer Radikaloperation ist ihm nichts bekannt, trotzdem schon viele Ärzte vor ihm dieselbe beschrieben und ausgeführt hatten.

Der bedeutendste Arzt in Italien aus dieser Zeit ist ohne Zweifel

Giovanni da Vigo,

(geboren im Jahre 1460 zu Genua, gestorben etwa 1517). Seine „Practica in arte chirurgica copiosa" war ein berühmtes Werk und hat lange Zeit als klassisch gegolten. Die Wichtigkeit dieses Werkes zeigt sich auch in den vielen Ausgaben und Übersetzungen, die von demselben vorhanden sind[1]).

Im lib. II, cap. 35 und 36 (der von mir benutzten lateinischen Ausgabe) unterscheidet er 3 Arten von Krebs:

1. den Zirrhus (schmerzlos),
2. den Cancer (schmerzhaft),
3. eine Mittelform, die er den „sephyros*) cancrosum" nennt. Der Krebs entsteht aus der Melancholie.

Wie üblich, unterscheidet auch er eine „Melancholia naturalis", die gutartiger ist, und eine bösartige Form, die aus der „Melancholia adustione cholere" entsteht.

Interessant und hervorzuheben ist, daß Vigo dem Zirrhus, der im allgemeinen als gutartige Geschwulst galt, wieder die Stellung zuwies, die ihm schon Avicenna[2]) gegeben hatte. Vigo nennt den Zirrhus eine kalte Geschwulst und unterscheidet eine reine und unreine Form[3]); die letztere wieder teilt er in den „krebsmessigen Zirrhus" und dann in den Zirrhus, der keinen Krebs bei sich hat, ein. Letzterer wird zum Rotlauf.

Der Zirrhus wird zum Cancer, wenn er sich entzündet. Damit also wird der Zirrhus, welcher, nach Vigo, aus dem weißen Schleim entspringt, als Vorstufe des Cancers angesehen.

In dem Traktat[4]), in welchem der Krebs speziell behandelt wird, heißt es:

„Die Melancholische Geschwulst, so vom Anbrennen der schwartzen Gall seine Ankunft gewinnet," ist erst verborgen und tritt dann erst an die Oberfläche.

Welche Verwirrung in der Krebsbezeichnung herrschte, ersieht man aus den mannigfachen Namen, die man dem Krebs gab, obwohl es sich vielfach gar nicht um Krebs gehandelt haben kann.

Der Krebsbegriff wurde weit gefaßt, und je nach dem Sitze, anders bezeichnet. Im Gesicht wurde er „Noli me tangere"[5]), an den Hüften und Waden „Lupus" und an den anderen Körperteilen „Krebs" genannt.

[1]) Benutzt wurden von mir folgende Ausgaben: 1. Practica in arte chirurgica copiosa (9 Bücher). Ausgabe von Joannes Anthracinius Wacerath 1516 (193 gezählte Seiten), 2. die deutsche Ausgabe von Joh. Scultetum. Norimb. Große Practica, 9 Bücher, und die kleine Practica, 5 Bücher, in einem starken Quartbande, 1519 S. mit schönen Kupfern. (Widmung an den Kaiser darstellend.) Nürnberg 1677 bei Christoph Gerhard.

*) Vgl. auch S. 21.

[2]) Lib. I, Fen. 2, cap. „de aegrutidinibus compositis".

[3]) T. I, lib. II, cap. 8 der von mir benutzten deutschen Ausgabe.

[4]) T. I, lib. II, cap. 10 (deutsche Ausgabe).

[5]) Vgl. S. 27 (Anm. 1).

Die Behandlung war entweder interner oder operativer Art: „Ipsum cancrum incidere et exstirpare cum omnibus suis venis et radicibus — deinde — utilissimum est ipsum locum candenti ferro decoquere partem vitiatam penetrando usque ad partem sanam“, also, eine durchaus sachgemäße Art des Operierens. Bei der innerlichen Behandlung folgte Vigo hauptsächlich der diätetischen Therapie, wie sie von den Arabern geübt worden war (Fleischverbot, um die Anhäufung fauler Materie zu vermeiden).

Dann wandte Vigo beim ulzerierten Krebs sein Ceratum magistrale (bestehend aus Feigen, Datteln und mannigfachen Fetten) an.

Kasuistisch finden wir bei Vigo[1]) noch einen Uteruskrebs beschrieben, den er allerdings nur aus den klinischen Erscheinungen mutmaßt. Seine Therapie bestand in Wasserausspülungen, die mit ätherischen Extrakten vermischt waren, und in Salbenbehandlung.

Wir können hier noch gleich anschließen, daß Berengario da Carpi (1460—1530), der viele Sektionen ausgeführt hat („quam plurima centena cadaverum“, aber ohne hinzuzusetzen, ob es sich um menschliche Leichen handelte!), in seinen „Isagogae breves“[2]) behauptet, eine Exstirpation des krebsigen Uterus mit glücklichem Ausgang ausgeführt zu haben. Es heißt daselbst:

„Ego etiam Bononiae extraxi unam aliam (matricem!) integre, quae erat cancrenata anno 1507 de mense Maii quae supervixit sana.“

Es hat sich um 3 Fälle von prolabiertem, gangränösem Uterus gehandelt.

Den einen Fall hat sein Vater operiert, die zweite Operation hat in seiner Gegenwart sein Enkel am 5. Oktober 1520 ausgeführt, die dritte Operation hat Berengar selbst vollzogen. Diese Operation hat er auch in seiner Schrift: „De anatomia matricis“, Bd. I, S. 793 mitgeteilt. (Vgl. auch Bd. II, S. 914, Anm. und Bd. IV, S. 448.)

Die Schulen von Montpellier, Paris und Avignon in Frankreich zur Zeit der Vorrenaissance. Die Krebslehre in England zu dieser Zeit.

Ungefähr zu derselben Zeit, als in Italien die Schule von Salerno entstand, ist in Frankreich durch den deutschen Kardinal Conrad die Hochschule von Montpellier (Anfang des 13. Jahrhunderts) begründet worden. Die Wissenschaft, die hier gelehrt wurde, war ein Mixtum compositum aus arabischen und jüdischen Geistesprodukten, bis aus Italien durch Lanfranchi im Jahre 1295 (vgl. S. 27) die wissenschaftliche Medizin, besonders die Chirurgie, die sich bis dahin in den Händen unwissender Bader befunden hatte, hierher verpflanzt wurde.

Das „Collège de St. Côme“ in Paris, aus welchem bedeutende Chirurgen hervorgingen, wurde etwa 1260 gegründet; die Universität in Avignon durch Bonifaz VIII. im Jahre 1303. Hier wirkten besonders zahlreiche jüdische Ärzte als Lehrer.

Bernard de Gordon, Henri de Mondeville und Guy de Chauliac waren die hervorragendsten Ärzte aus dieser Schule.

Welche Fortschritte in der Krebslehre haben wir nun diesen Männern zu verdanken?

Bernard de Gordon, der am Ende des 13. Jahrhunderts in Mont-

[1]) Lib. IV, cap. 2.
[2]) Bononiae 1523 § 143 nach E. Gurlt (mir nicht zugänglich gewesen).

pellier als Professor wirkte, hat in seinem Hauptwerk „Lilium[1]) medicinae de morborum prope omnium curatione" über den Krebs nur in althergebrachter Art (Kap. 19), besonders im Galenischen Sinn berichtet. Gordon war hauptsächlich innerer Arzt und behandelte demgemäß den Krebs mit inneren Mitteln. Operativ machte er nur Inzisionen und kauterisierte vorsichtig, vermied aber, soviel als möglich, jeden größeren operativen Eingriff.

Viel ausführlicher und viel intensiver mit der Krebsfrage beschäftigte sich

Henri de Mondeville,

der um die Mitte des 13. Jahrhunderts geboren und etwa um 1320 gestorben ist. In seiner „Chirurgie"[2]) unterscheidet er:

1. Einen Cancer simplex, quando a se fit ipso et non ab alio ut ab apostemate praecedente (dieser entsteht aus einer Materia simplex!),

2. einen Cancer compositus, wenn er aus einem Apostema sich bildet (besteht aus der natürlichen Melancholie und aus einer Materia corrupta). Diese Art Cancer wird von Laien (Cyrurgicis illeteratis!) auch „Pourficus" genannt.

Sehr kritisch ist Mondeville auch in bezug auf die Diagnose des Krebses. Dieser kann nach seiner Meinung im Anfangsstadium nur sehr schwer und nur von den erfahrensten Ärzten diagnostiziert werden.

Er hat auch schon die Erfahrung gemacht, daß der Lieblingssitz des Krebses die Drüsen sind, „quia materia melancholica, quae est grossa, facilius subintrat hujuscemondi loca spongiosa quam subintrat solida".

Er beschreibt den Cancer klinisch folgendermaßen:

„Cancer ulceratus vel in quo est plaga est ulcus apparens rotundum foetidum habens labia grossa reversa sublevata cavernosa dura nodosa livida vel nigra."

Das Hauptzeichen ist der schreckliche Fötor.

In bezug auf die Prognosis äußert er sich folgendermaßen:

„Canri in nervis, ossibus in superioribus membris, cancer magnus antiquatus profundus" sind sehr schwer zu heilen.

Wenn der Cancer klein, noch jung und der Patient kräftig ist, dann ist die Krankheit zu heilen.

In der Therapie spricht sich Mondeville für eine radikale Exstirpation aus, es darf nicht das Geringste zurückbleiben.

Spezielle Methoden:

1. Tiefe Inzision, Exstirpation und Kauterisation.

2. Mittels Kaustikum, welches er rings um den Cancer legt, und zwar empfiehlt er als das beste den sublimierten Arsenik „tale et tantum quod et sufficiat ad corrodendum totum cancrum simul et semel". Es bleibt eine Eschera zurück.

Er benutzte auch noch ein Cauterium potentiale zur Behandlung des Cancers, bestehend aus 4 Teilen Ätzkalk und 1 Teil Ruß. Diese kaustische Methode und die Art ihrer Applikation bilden einen großen

[1]) So genannt, weil es in 7 Teile eingeteilt ist. Neapel 1480 und Lugduni 1530. Vgl. E. Littré: Hist. litter. de la France 1869, p. 321 und E. Gurlt, Bd. II, S. 28.

[2]) Zum erstenmal herausgegeben von dem durch seine Forschungen in der Geschichte der mittelalterlichen Medizin sehr verdienten Professor an der Berliner Universität J. L. Pagel im Jahre 1892. (Berlin.) 663 S. 8°. Tract. II, cap. 4 und Tract. III, doctr. II, cap. 8. Vgl. auch E. Rudolph: Das Krebsgeschwür nach Heinrich von Mondeville. 1896.

Fortschritt in der Therapie, von späteren Schriftstellern wiederholt beschrieben, ohne daß man den eigentlichen Erfinder nannte, dann wieder vergessen und in allerjüngster Zeit wieder durch Bougard[1]) ans Tageslicht gezogen.

Der letzte der Arabisten aus dieser Schule war der berühmte Chirurg

Guy de Chauliac,

(geboren etwa 1300, gestorben etwa 1368), Leibarzt des Papstes Clemens VI. in Avignon.

In seiner Chirurgia magna[2]), die bis ins 18. Jahrhundert hinein als Lehrbuch gebraucht wurde, ist über den Krebs nur im althergebrachten Sinn berichtet.

Nur im Tract. IV, cap. 6[3]) empfiehlt auch er, wie H. de Mondeville, entweder die vollständige Exstirpation, oder die Kauterisation durch „arsenicum sublimatum“ ad quod par non habet.

Wir müssen hier noch einen berühmten Arzt aus dieser Zeit anführen, der zwar nicht direkt an der Hochschule von Montpellier lehrte, aber sich doch zeitweise in Paris aufhielt, und als Interpret und Vermittler des arabischen Galenismus zu den sog. „compendiatorischen Scholastikern“ gezählt wird, zu denen u. a. Bernhard de Gordon und der noch zu erwähnende Gilbertus Anglicus gehörten — nämlich Johannes de Sancto Amando, dessen beide Hauptwerke die Areolae und Concordanciae[4]) sind.

Johannes de Santo Amando, der, nach Pagel, etwa am Ende des 13. Jahrhunderts lebte, also vor Mondeville, war Kanonikus in Tournay (Belgien).

In den Concordanciae finden wir über Cancer 6 Sätze im Galenischen Sinne aufgestellt: Entstehung aus „der colera, die sich in colera nigra acetosa umwandelt, a quae muscae (Fliegen) fugiunt“.

Prognosis und Therapie ganz ungünstig.

Zu derselben Zeit ungefähr lebte in England der erste wissenschaftliche Arzt, Gilbertus Anglicus, besonders durch seine Schriften über die Lepra bekannt. In seinem Kompendium[5]) (Buch VII, S. 330) definiert er den Cancer folgendermaßen:

„Cancer est vulnus sive solutio continuitatis ex apostemate melancholico non bene curato derelictum.“ Der Cancer kann auch aus Fisteln, Erysipelas und Herpes entstehen!

In der bisher üblichen Art wird die Entstehung des Zirrhus aus der Melancholia naturalis und des Cancers aus der verdorbenen Melancholie geschildert.

---

[1]) Études sur le Cancer. Bruxelles 1892, 908 S. Wir werden an einer späteren Stelle noch auf diesen Autor zurückkommen.

[2]) Viele Ausgaben, z. B. von Laurent. Joubert, Lugduni 1585, von E. Nicaise. Paris 1890.

[3]) Nach E. Gurlt.

[4]) Beide Schriften zum erstenmal von J. L. Pagel, Berlin 1893 und 1894 (bei G. Reimer) herausgegeben. Die Areolae des Johannes de Sancto Amando. Berlin 1893, kl. 8°, 141 S.; die Concordanciae des Johannes de Sancto Amando nach einer Berliner und zwei Erfurter Handschriften. Berlin 1894, kl. 8°, 428 S.

[5]) Benutzt wurde von mir: Compendium medicinae tam morborum universalium quam particularium nondum medicis sed cyrurgicis utilissimum. Lugduni 1510. 7 Bücher, 362 gezählte Seiten, gr. 8°.

In Buch III bespricht er das „Noli me tangere“, unter welchem er ein „ulcus nasi ex apostemate vel pustula non bene curata“ versteht.

Dann beschreibt er auch den Nasenkrebs, der nur in der Schleimhaut sitzt, und den Gaumen und das palatum einnimmt, aber die Haut nicht angreift.

Er unterscheidet einen Cancer recens und inveteratus.

Der Sitz ist „vel in carnosis nervosis vel ossuosis locis“, oder auf der vorderen Tibia, — diese Krebse sind fast unheilbar.

Gegen den Krebs, der älter als 3 Monate ist, helfen nur chirurgische Maßnahmen:

Die Operation beschreibt er folgendermaßen: „Quod si sit in carnosis locis cancer usque ad vivum incidatur et cum ferro calido diligenter coquatur, postea ponatur oleum de vitellis ovorum et post unguentum viride[1]) cyrurgicum.

Die Medizin in Deutschland zur Zeit der Vorrenaissance.

Während in Italien und Frankreich die medizinische Wissenschaft und Kunst blühten, lag zu dieser Zeit in Deutschland das medizinische Studium noch sehr im Argen.

In den Klosterschulen wurde etwas Medizin gelehrt, und nur die Geistlichen gaben sich so nebenbei mit dem Studium der Medizin ab.

Die erste deutsche Universität Prag wurde im Jahre 1348 gegründet; es folgten die Universitäten Wien (1365), Leipzig (durch Prager Studenten 1409), Rostock 1419, Freiburg i. B. 1457, Basel 1460, Ingolstadt 1472, Tübingen 1477.

Sektionen wurden äußerst selten gemacht; Bader, Scharfrichter, Stein- und Starschneider, Leute, die überall als „unehrlich“ verschrien waren, übten die Chirurgie aus, und erst durch die Gründung der Universität Straßburg[2]) (1497) wurde die Chirurgie in wissenschaftliche Bahnen gelenkt, durch zwei deutsche Chirurgen, die auch deutsch schrieben, nämlich durch Hans von Gerssdorf und Hieronymus Braunschweig.

Letzterer[3]) beschäftigte sich hauptsächlich mit der Behandlung von Wunden, und ist über den Krebs nichts bei ihm zu finden.

Hans von Gerssdorf, genannt Schylhans, dessen „Feldtbuch“[4]) zuerst im Jahre 1517 erschien, wußte über den Krebs auch nichts Neues zu berichten.

S. 73 schreibt er über den Cancer ulceratus: „das ist von dem Krebs eine andere bösse blotter“. Er unterscheidet einen Krebs (klein und nicht schmerzhaft) und das Noli me tangere (Gesicht, schmerzhaft). Karbunkel und Krebs sind für ihn identisch. Ursache des Krebses ist verbrannte Cholera.

[1]) In dem folgenden Kapitel gibt Gilbert nun die Zusammensetzung dieser Salbe an. Diese besteht aus: Axung. porci, aes viridis, attramentum (Kupfervitriol), Auripigment, Sulfur, Papaver und, wie zu damaliger Zeit üblich, durfte auch die „Dreckapotheke“ dabei nicht fehlen: Stercus humanum und columbinum!

[2]) Friedrich Wieger: Geschichte der Medizin und ihrer Lehranstalten in Straßburg vom Jahre 1497—1872. Straßburg 1885.

[3]) Mir lag die Ausgabe von 1539 (Straßburg) vor: Chirurgia: das ist Handwürckung der wundartney Hieronymi Braunschweig. Zuerst erschienen im Jahre 1497 in Straßburg. Fol. 120 Blätter mit gothischer Schrift.

[4]) Benutzt wurde von mir: Feldtbuch der Wundartzney Meister Hans von Gerssdorf genannt Schylhans. Straßburg 1526. (7 Traktate) bei Joannes Schott. 96 gezählte Seiten. Oktav.

Merkmale für Krebs:

„Des krebses ist ein gewißz zeychen, daz Du in schmeckest so Du zu dem kranken kommest oder in seinen gemach gehs, ob Du schon fern von im bist.“

Therapie: Gerssdorf nennt eine Reihe spezifischer Krebskräuter, z. B. die Herba Ruperti = Strophularia und die Centinodia = wegraß. In abergläubischer Weise rät er den Krebskranken, Saphire und Smaragde bei sich zu tragen; natürlich fehlt der berühmte Theriak auch nicht. Daneben gibt er aber auch ganz rationelle Methoden an, z. B. die Ätzung des Krebsgeschwürs mit Arsenik sublimati, mit Blei und ungelöschtem Kalk.

Auch zur Operation rät er, aber die Wurzeln müssen mit entfernt werden, und das melancholische Blut, wie damals üblich, ausgedrückt werden.

Die Renaissance.

[16. und Anfang des 17. Jahrhunderts.]

(*Beginnender Umsturz der Galen'schen Lehren.*)

Das 16. Jahrhundert und der Anfang des 17. Jahrhunderts haben auf allen Gebieten der Kultur große Fortschritte aufzuweisen, — die Entdeckung Amerikas, die Erfindung der Buchdruckerkunst, die Reformation und viele andere Umwälzungen im Geistesleben kennzeichnen diese Periode; auch die Medizin hat viele Fortschritte zu verzeichnen: Harvey's Entdeckung des Blutkreislaufs (1628), die Umwälzungen in der Anatomie und Physiologie, die das bisher geltende Galen'sche System umzustürzen drohten, die Rückkehr zum Studium der alten Klassiker, die Erfindung neuer Operationsmethoden (Arterienunterbindung, Herniotomie) usw. — alle diese Ereignisse gaben auch Veranlassung, eine Umgestaltung der maßgebenden medizinischen Anschauungen vorzunehmen.

In welcher Weise diese Epoche auf die Lehre von der Krebskrankheit von Einfluß gewesen ist, wollen wir in folgendem untersuchen:

Der Reformator der Anatomie war

Andresa Vesal

(1514 in Brüssel geboren, 1537 Professor in Padua, Leibarzt Karls V., 1544 Reise nach Jerusalem, litt Schiffbruch und starb im Elend 1564 auf der Insel Zante).

Vesal, der die Irrtümer des Galen aufdeckte und nachwies, daß Galen nur Affen seziert hatte, hat sich mit dem Krebs nicht besonders eingehend beschäftigt. Trotzdem finden wir über den Krebs manches Bemerkenswerte in seinen Werken[1]).

An einer Stelle[2]), welche „de tumoribus praeter naturam“ über-

[1]) Benutzt wurden von mir folgende Ausgaben: Andreae Vesalii, Invictissimi Caroli V. Imperatoris Medici Opera omnia anatomica et chirurgica Cura Hermannii Boerhaave et Bernhard Siegfried Albini Lugduni Batavor 1725. (2 starke Foliobände, 1176 Folioseiten.) Vgl. auch Spielmann (London): The Iconographie of Andreas Vesalius. Mit vielen Abbildungen. London 1925, 243 S. Vgl. auch Bd. IV, S. 8.

[2]) Pars II, lib. V, cap. XVII.

schrieben ist, schildert Vesal den Zirrhus, wie er bisher von Galen beschrieben worden ist und hält die Galen'sche Erklärung für die beste Definition. Dabei unterscheidet Vesal aber noch eine besondere Art des Zirrhus, nämlich den „Scirrhus per transmutationem", der aus supprimierten Hämorrhoiden und Menses entsteht.

Kap. VII handelt „de cancro occulto et ulcerato". „Ulcerati autem cancri ab atro humore (Bilis atra) fiunt, qui jam levem quandam acrimoniam contraxerit nondum tamen tantum ut jam maleficus sit. Nam ex hoc nascuntur carbunculi."

Vesal ist der erste Autor, der nicht mehr, wie bisher, den ulzerierten und okkulten Tumor in zwei besondere Kategorien einteilt, sondern beide Formen vom einheitlichen Standpunkt aus beschreibt. Beide Arten wären identisch, und der ulzerierte wäre nur eine Weiterentwicklung des okkulten Krebses.

„Primum de cancro ut tumor est agenuus et postea de eodem cum ulceris interventu."

Vesal ist auch der Ansicht, daß der Krebs in Elephantiasis übergehen kann.

Er übt auch eine sehr strenge Kritik an den in der Literatur niedergelegten Krebsheilungen, deren Krebsnatur er in vielen Fällen bezweifelt.

Vesal selbst operierte die Karzinome mit dem Messer und empfahl auch Ätzungen mit Arsenik. Die Blutungen stillte er durch Unterbindung („Laqueo comprehendas"). Im übrigen übte Vesal die damals gebräuchliche, auf Galen'scher Basis beruhende Therapie.

Auch zur Zeit der Renaissance war

Italien

das Land, welches durch seine Universitäten die meisten berühmten Männer an sich zog. Hier fand auch Vesal seinen Wirkungskreis, hier bildete er seine Schüler heran, die dann in andere Länder zogen und die neuen Lehren weiter verbreiteten.

Von den Zeitgenossen und Schülern Vesal's sind besonders folgende Männer hervorzuheben, deren Leistungen auf dem Gebiete der Anatomie ganz hervorragende waren; — wie weit auch auf dem Gebiete der Krebslehre, wollen wir in folgendem untersuchen:

Einer der gelehrtesten Männer dieser Zeit, der viel zur Kenntnis der griechischen Schriftsteller beitrug, war

Vidus Vidius,

(Guido Guido, 1569 in Pisa gestorben, Leibarzt des Königs Franz I. von Frankreich).

Dieser Autor behandelte in seinen Schriften[1]) den Krebs fast vollständig im Sinne Galen's.

An einer Stelle[2]) beschreibt er den Cancer folgendermaßen:

„Morbus ad quem cancer refectur cum sit tumor contra naturam consistit in magnitudine aucta. Fit autem cancer non in toto corpore

[1]) Benutzt wurde von mir: Vidus Vidii Philosophi ac Medici Florentini — De curatione generatim. 2 Bde. gr. 8°. Florentiae 1587. Bd. I, 503 gezählte Seiten. Bd. II (Venetiis 1586), 230 gezählte Seiten, apud Franciscum de Francisis Senensem.

[2]) Bd. II, Kap. III, S. 114 (de cancro Libri III).

sicut elephantia, non in cute duntaxat sicut lepra, sed in partibus, quae cute teguntur sive externis sive internis."

Also die Cutis ist der Sitz des Karzinoms!

An einer anderen Stelle[1]) macht er folgenden Unterschied zwischen der Elephantia und dem Karzinom:

„Cancro jam exposito, qui partem corporis occupat, respondet elephas, in toto tanta autem est inter utrumque similitudo, ut hic dicatur cancer, totius ille vero elephas partis."

Der Zirrhus[2]) entsteht, nach Vidius, aus Mischungen von Humor melancholicus und pituitus; diese Geschwulst kommt nur in festen Teilen, nicht in den Lungen und im Gehirn vor. Die Tumores minuti (Tubercula, Verrucae usw.) bilden sich aus dem Humor aquosus.

Ausführlich behandelt er das Mammakarzinom in einem anderen Werke[3]), bietet aber nichts Bemerkenswertes.

Ein hervorragender Schüler Vesal's und bedeutender Anatom (besonders in Osteologie) war:

Giovanni Filippo Ingrassia,

(1510 in Sizilien geboren, 1580 zu Palermo gestorben), ein außerordentlich belesener Autor, der auch zuerst den Scharlach beschrieb. (In Sizilien schon früher unter dem Namen Rossalia bekannt.)

Obwohl er sich viel mit Tumoren beschäftigte, bietet er in seiner Schrift: „De tumoribus praeter naturam"[4]) doch hauptsächlich nur einen Kommentar zu Avicenna, und als solcher ist sein Werk auch von Wichtigkeit.

Ein Hauptgewicht legt Ingrassia auf die Frage, ob der Cancer zu den calidis oder frigidis tumoribus zu rechnen sei, und er entscheidet sich dahin[5]), daß der Cancer zu den calidis und der Zirrhus zu den frigidis tumoribus gehöre.

Ingrassia unterscheidet 287 Arten von Tumoren (Galen nur 61), er rechnet aber dazu auch die Perniones, Lithiasis, Exantheme usw. In seinen Werken bedient er sich vieler arabischer Ausdrücke.

Die Therapie des Cancers bestand nur in der Anwendung innerer Mittel.

Einer der bedeutendsten, italienischen Anatomen dieser Zeit, und einer der genialsten Schüler des Vesal war

Gabriele Fallopio,

geboren zu Modena 1523, gestorben 1562 zu Padua.

Fallopio ist einer der wenigen Autoren aus dieser Zeit, die in bezug auf die Lehre vom Krebs nicht sklavisch interpretierend, sondern selbständig beobachtend und kritisch sichtend vorgegangen sind, und es verlohnt sich deshalb wohl, an dieser Stelle aus seinen Werken[6]) die An-

[1]) Kap. VIII.
[2]) Kap. X.
[3]) De curatione membratim. Groß-Fol. 788 S. Libri XI. Florentiae 1594.
[4]) Benutzt wurde von mir folgende Ausgabe: Joannis Philippi Ingrassiae Siculi Rachalbutensis: De tumoribus praeter naturam. Napoli 1553 (377 Folioseiten). Das Werk sollte in 7 Bänden erscheinen, aber nur 1 Band ist erschienen.
[5]) S. 87.
[6]) Mir lag folgende Ausgabe vor: Gabrielis Fallopii Mutinensis . . . . operum genuinorum etc. 3 Bde. Fol. Venetiis 1606. (Apud Anton u. Jacob de Francissis.)

sichten und Erfahrungen dieses Autors über den Krebs etwas genauer zu erörtern.

Einen großen Abschnitt in seinen Werken[1]) bilden die 38 Kapitel: „De tumoribus praeter naturam", zu denen er den Abszeß, den Karbunkel, Gangrän, Bubo, Erysipelas, Ödem, Zirrhus, Aneurysma, Struma, Hernia uhd Hydrozephalus rechnet.

Den Zirrhus[2]) definiert er im Galen'schen Sinn als „Tumor praeter naturam durissimus sine dolore", die arabische Bezeichnung des Zirrhus mit „Sephiros" erklärt Fallopio als verdorben aus dem Griechischen σκίῤῥος (vgl. auch S. 21 und 28). Auch Fallopio unterscheidet einen Scirrhus legitimus (in quo non est sensus) und illegitimus (in quo est sensus), letzteren erklärt er für „incurabilis".

Bemerkenswert ist jedoch, daß Fallopio, ebenso wie Vesal, den Zirrhus für einen Cancer occultus hält (facti ex scirrho, qui fortasse praecessit!).

Den richtigen Cancer[3]) teilt er ein in den ulceratus und non ulceratus.

In dem Kapitel über den Cancer ulceratus macht er die richtige kritische Bemerkung, daß die Bezeichnung Cancer bei den Griechen nicht identisch sei mit der Bedeutung, die Celsus[4]) der Bezeichnung „Cancer" beilegte. Auch die Gangrän wurde von Celsus häufig als Cancer bezeichnet.

Celsus nannte den echten Krebs nur Carcinoma oder κακοήθης und unterschied 3 Arten: 1. cacoethes = den späteren Sephiros der Araber, 2. carcinoma = cancer sine ulcere der späteren Autoren, 3. Thymium = cancer ulceratus (vgl. auch S. 8 Anm.).

Bei der Diagnose des Krebses beschreibt Fallopio manche bemerkenswerte Tatsache.

Die bisher von allen Autoren als charakteristisch angesehenen Venen- und Arteriennetze beim Krebs — die sog. „Krebsfüße" — hält Fallopio nicht für ein spezifisches Krebszeichen. Als objektives Merkmal führt er an: „Labia ulceris sunt inversa et cavernosa", was er für ein sehr wertvolles, diagnostisches Zeichen hält; ferner den Dolor und den Odor.

Indirekt ist der Krebs diagnostizierbar aus der Wirkungslosigkeit der Therapie.

„Nam si casu medicus applicuerit medicamentum aliquod, quod parum possit mordicare, quale est unguentum Isidis et anota sit inflammatio et factus sit maximus dolor . . . ulcus magis serpat, habeatis pro certo signo, quod ulcus est cancerosum."

Die Entstehung des Cancer ulceratus führt er auf folgende Ursachen zurück:

„Alii per se oriuntur, alii subsequuntur ad vulnera vel ad ulcera male curata."

Im übrigen vertritt er in bezug auf die Theorie vollständig die Galenschen Anschauungen.

In Hinsicht auf die Prognosis äußert er sich folgendermaßen:

„Nemo est, qui viderit unquam sanatum esse cancrum in utero, vel in palato, vel in intestinis." Also alle Krebse „in partibus abditis" sind inkurabel.

[1]) Bd. III (228 gezählte Seiten).
[2]) Bd. III, Kap. XIV.
[3]) Bd. II, Tract. I, cap. XXIII (de ulceribus).
[4]) Vgl. S. 7.

Die Therapie hat folgende Aufgaben:

1. Remotio causae, 2. prophylaktische Verhütung der „generatio humoris“.

Als spezifische, innere Mittel wandte er Sonchus (Gänsedistel) und die Radix China an.

Die Operation scheute Fallopio sehr: „Nam semper fugio, quantum possem sectionem omnem in corpore humano.“ Auch sah er oft vielfache Rezidive nach angeblich durch Operation erzielter, vollständiger Heilung. In einem Falle beobachtete er sogar 3mal ein Rezidiv!

Großes Gewicht legt aber Fallopio auf die Behandlung des Krebses mit Kaustizis, und hierbei hat er so bemerkenswerte Erfahrungen und so wichtige Tatsachen mitgeteilt, daß wir uns etwas eingehender mit diesem Kapitel beschäftigen müssen.

Fallopio hat einen ganzen Abschnitt[1]) den Kauterien gewidmet und speziell für die Krebsbehandlung eine Reihe Kauterien angegeben, die später und auch vielfach noch heute gebraucht werden.

Unter den Caut. potent. führt er eines an, das besteht aus: Farina trit. ℥ iiij, Sublimati validissimi ℥ j, Miniy ℥ und Vitriol. Ferner ein Ätzmittel aus Calcis non exstinctae xvj unc., Ciner. cali, quo utuntur vitrarii, Chalcanthi ungarici iiij unc., Aluminis und Sal. ammoniac. āā unc. j.

Am wichtigsten ist aber bei der Krebsbehandlung eine Arsenikpaste (ein Mittel, das später vielfach als Geheimmittel bei der Krebsbehandlung empfohlen wurde), die folgendermaßen zusammengesetzt war:

Arsenici crystallini itemque citrini āā ℥, Risagalli ʒ iij, Aeruginis aeris ʒ ij, Opii ℈ ij, Axiung. porci.

Dabei beschreibt er aber auch die Technik[2]) der Anwendung dieser Kaustika in vorzüglicher Weise: „Si cancer sit avulsus (z. B. bei Mammakarzinom) non imponimus causticum toti cancro, sed filo arripimus cancrum et vincimus et circum circa inter cancrum et sanam partem imponimus causticum.“ . . . Dann schneidet er von Tag zu Tag die abgestorbenen Teile aus.

Hierbei machte aber schon Fallopio die wichtige Entdeckung, daß der Arsenik nur die kranken Gewebe angreift und eine Eschara bildet.

Die Arseniktherapie war bei Fallopio die Hauptsache; daneben gebrauchte er aber auch andere Salben, z. B. den Succus solani, Bleiweiß, Ruß und eine Abkochung von Hyoscyamus.

Bei dem Cancer non ulceratus[3]) unterscheidet Fallopio eine benigne und maligne Form. Die Signa der benignen Form sind folgende:

Härte, keine allzu große Calidas (da er aus einer materia frigida besteht), kein Schmerz, aber ein großes Venennetz. Als klinisches Zeichen, auf welches Fallopio großen Wert legt, gibt er an, daß die Kompression des Tumors, solange sie anhält, schmerzlos sei, erst nachher fange der Tumor an zu schmerzen und zu stechen.

Die Zeichen der malignen Form sind folgende:

„Color lividus, aspectu apparet mollis, sed si apponas manum persenties duritiem veluti lapideam et tumor est aliquando ingens.

---

[1]) Bd. II (469 Folioseiten), Tract. IV.

[2]) Diese Technik ist in unserer Zeit wieder als ganz neue Erfindung von vielen Autoren, wie z. B. von Bougard l. c. S. 31 u. a., beschrieben worden, da diese Autoren infolge mangelhafter, historischer Kenntnisse von der Technik eines Fallopio keine Ahnung hatten. Vgl. auch Bd. III_2, S. 31f.

[3]) Bd. III, Kap. 19.

Si contangas apparet protius inaequalis et longe magis quam benignior cancer Venae turgentes."

Dann sagt er ferner von der bösartigen Form: „Tumor haeret praeter modum musculosis partibus ita, ut vel nihil vel parum possit de loco ad locum moveri" — der gutartigere — non ita haeret — . . . Color intensissimus — dolor magnus, — ausstrahlende Schmerzen nach dem Arm beim Mammakarzinom.

Diese klinische Beschreibung des Cancers ist geradezu klassisch, und dürfte auch heute noch ihre Geltung haben.

Die Therapie des oberflächlichen, nicht ulzerierten Cancers ist günstig, der in der Tiefe gelegene ist nur durch Operation zu beseitigen, bietet aber auch eine schlechte Prognose. Als Hauptprinzip bei der Behandlung des Krebses stellt Fallopio folgenden Satz auf: „Quiescente cancro, medico quiescendum."

Die Behandlung des nicht ulzerierten Krebses mittels Kaustika ist dieselbe, wie bei dem ulzerierten.

Unter den Zeitgenossen des Fallopio ist noch erwähnenswert:

Hieronymus Capivacceus, der um das Jahr 1532 in Padua als Professor tätig war.

An einer Stelle in seinen Werken[1]) bespricht er die durch Tumoren verursachten Strikturen des Ösophagus, deren Behandlung mit Sonden er empfiehlt[2]).

„Si deglutitio auferatur et malum medicamentis non cedat oportet candelam ceream in gulam immittere hujus beneficio plerique sanitati sunt restituti."

Einer der bedeutendsten Anatomen und ein hervorragender Lehrer an der Universität zu Padua aus dieser Zeit war

Hieronymus Fabricius ab Aquapendente

(geboren 1537, gestorben 1619).

Fabricius hat sich mit der Krebsfrage sehr eingehend beschäftigt, und obwohl noch vollständig in Galen'schen Anschauungen befangen, hat er doch in bezug auf die Diagnose und die Therapie des Krebses, besonders in operativer Beziehung, manches Bemerkenswerte beschrieben.

So verwirft er z. B. die bisher gebräuchliche Definition der Tumores praeter naturam, er definiert dieselben folgendermaßen[3]):

„Tumor praeter naturam est morbus ut plurimum compositus ab eo denominandus a quo actio laeditur."

Er scheidet viele, bisher zu diesen Tumoren gezählte Krankheiten aus, z. B. das Erysipel, welches er als Tumor „in intemperie" bezeichnet; ferner die Hypertrophien, z. B. vergrößerte Drüsen und die Adipositas; denn „in his tumoribus actio laeditur a sola aucta magnitudine non autem ab alio morbo".

[1]) Opera omnia, quinque sectionibus comprehensa. 5. Ausgabe. Venetiis 1606, 4°, 910 S. Apud Sessas. Lib. III, cap. 1: De laesa deglutitione, quae oesophagi est affectio.

[2]) Vor ihm schon von den Arabern geübt. Vgl. S. 22. Vgl. auch Bd. II, S. 215, 561 ff.

[3]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Hieronymi Fabricii ab Aquapendente, medici et chirurg. clarissimi Opera. Edidit Johannis Hartmann Beyer. Francofurti ad Moenum 1592. 5 Bücher (Pentateuch) kl. 8°, 554 S. Buch I, Kap. 1.

Über den Cancer[1]) spricht er sich vollständig im Galenschen Sinne aus, er kennt aber auch das Vorkommen des Krebses in Milz und Leber. Hauptsächlich habe der Krebs aber seinen Sitz „circa musculorum capita, quia hujusmodi partes aliis sunt densiores ob id magis indurantur et propter hanc rationem Galenus dicit = pulmonem, jecur et partes molles vix posse scirrhum contrahere".

Die Prognosis stellt er sehr ungünstig. Zur Verhütung der Regeneration der Bilis atra hielt er kalte und feuchte Luft für nützlich, deshalb sagt er: „in Germania raro, in Asia frequenter Cancri oriuntur (!)".

Fabricius behandelte den Krebs mit vielen innerlichen Mitteln, und will auch zwei Frauen durch dieselben von ihrem Mammakrebs geheilt haben, „sed una hirundo non facit ver" sagt er selbst über diese Therapie. Beim Karzinom des Ösophagus führt er ein Röhrchen durch die Nase in den Ösophagus ein und ernährt auf diese Weise den Kranken.

Im großen und ganzen ist Fabricius dem Krebs gegenüber operationsscheu „nam amputatus cancer redit vel in eodem loco vel in hepate liene utero etc. (Metastasenbildung also war ihm bereits bekannt), quare medici etiam peritissimi hujusmodi cancros occultos non attingunt, sed quantum fieri potest exulcerationem cavent. . . ."

Wenn man sich aber auf Bitten des Kranken zur Operation entschließt, dann soll man radikal operieren, „ut nulla relinquatur e venis illis nigricantibus" (die das melancholische Blut enthielten und Ursache des Krebses wären).

Ganz besonders aber verwirft Fabricius die Teiloperation, „quia parti non reddit sanitatem sed una cum vitio tollit partem vitiatam".

Fabricius gibt verschiedene, rationelle Operationsmethoden für Lippen- und Mammakrebs an.

Bogenförmiger Schnitt, Herausziehen der Geschwulst und Stillung der Blutung durch Unterbindung: „Si laqueis tentes arterias ligare sympatheiae oboriuntur (id est affectiones per consensum!)".

Die Instrumente begoß Fabricius vor der Operation mit Scheidewasser (Antisepsis!), nach der Operation wandte er einen Eiweißverband an.

Ebenso wie Berengar da Carpi (vgl. S. 29), hat auch Fabricius ab Aquapendente in einem Falle den prolabierten, gangränös gewordenen Uterus exstirpiert und die Blutung durch Unterbindung der Gefäße gestillt[2]).

Einer der hervorragendsten Männer und Lehrer an der Schule von Neapel aus dem Anfang des 17. Jahrhunderts war

Marcus Aurelius Severinus,

geboren 1580. Hervorgegangen aus der Schule von Salerno, lehrte er lange Zeit in Neapel und starb 1656 an der Pest. Er war ein energischer Operateur und hat sich um die Geschwulstlehre vielfache Verdienste erworben.

Seine Einteilung der Geschwülste[3]) nach der Größe[4])

[1]) Buch I, Kap. 22, S. 196—216 (de Cancro).

[2]) Mitgeteilt in: Opera chirurgica, quorum pars prior Pentateuchum chirurgicum, posterior operationes chirurgicas continet. Lugduni Batavor. 1723. Fol. 743 S. mit vielen Tafeln, Kap. 22 („Haemorrhagiae subvenimus ligando vasa et vinculis constringendo, vel ferro candente adurendo"). Vgl. auch Bd. II, S. 913, 948; Bd. IV, S. 448.

[3]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Marci Aurelii Severini Tharsiensis Philosophi: De recondita abscessuum natura. Libri VIII. Editio ultima. Lugduni Batavor. 1724. (557 S. 4°.)

[4]) In dem Abschnitt: de Roseolis saltantibus. cap. 8.

1. in Karbunkel, Karzinom, Struma, Furunkel, Phyma;
2. Tuberkel (Akrochordon, Thymium, Klavus);
3. Pustulae;
4. Asperitates cutis (Skabies, Impetigo),

ist zwar sehr unwissenschaftlich, nichtsdestoweniger hat er doch einige bisher nicht beschriebene Geschwulstformen näher untersucht, sie klinisch abgesondert und in seinen Werken außerordentlich naturgetreu abgebildet und beschrieben.

Wir finden in seinen Schriften ganz ausgezeichnete Abbildungen von Steatomen, Atheromen, Elephantiasis der Hand u. a.

Im Abschnitt IV, Kap. III beschreibt er nun eine Geschwulst, der er den Namen „Myxosarkom“ gab. Zu den Ödemen kann man, nach Severinus, diese Geschwulst nicht rechnen, weil „partim interne carnei partim mucidi sunt, id est ex mucosa pituita concreti“, daher von Severinus mucocarneos genannt. Einen derartigen, drei Pfund schweren Tumor (den er auch abbildete), hat er am Hoden entfernt, einen eben solchen Tumor an den Labien einer Frau.

Dann unterschied er noch von den Ödemen ein Ödemosarka, welches mit dem Cancer elephantiasis Ähnlichkeit hätte (Abbildung eines solchen kolossalen Tumors an einer Tibia!).

Ferner aber, was wohl das Wichtigste an seiner Geschwulstlehre ist, sonderte er bei den Mammatumoren eine ganze Reihe von Geschwülsten, die bisher als krebsartig galten, aus, indem er ihre gutartige Natur erkannte[1]).

Er teilte die Tumoren der Mamma in folgende 4 Gruppen ein, in Tumores: 1. Glandularum, 2. Strumarum, 3. in Scirrhi, 4. in Cancri.

Über die Differentialdiagnose dieser Tumoren äußert sich Severinus folgendermaßen:

„Porro cum non haereat quanquam subjectae carni concolor sit venisque turgentibus septus non varifescat. Cancrum nisi quis ineruditus non dixerit.“

Ferner:

„Strumae Glandulaeque neque totum mammae corpus occupant neque immobiles sunt sed praehensae digitis distrahi possunt.“

Die Struma mammae wurde bisher im Galen'schen Sinne stets als Zirrhus angesehen. Diese gutartigen Tumoren exstirpierte Severinus sofort.

Der Cancer entsteht, nach Severinus, „ex adustis perpetuo succis“.

Severinus exstirpierte auch das Mammakarzinom und entfernte dabei die Achseldrüsen*).

Als letzten Autor aus dieser Zeitperiode, der in Italien lebte und wirkte, müssen wir hier noch

Marcello Donato

erwähnen, der am Anfang des 17. Jahrhunderts in Mantua starb und deshalb für uns von Bedeutung ist, weil er als erster pathologisch-anatomisch ein Rektumkarzinom beschrieb.

Bei einem alten Mann, der weder durch Abführmittel noch Klistiere

[1]) § 10, S. 221, l. c.
*) Vgl. auch Bd. IV, S. 7, 10, 46.

Stuhl hatte, bei dem der Darm auch nicht durch eine „cerea candela" durchgängig war, zeigte es sich bei der Sektion[1]), daß das

„Intestinum rectum in parte superiori ita per digiti transversi longitudinem coivisse ac coaluisse, ut vix tenuioris funiculi crassitudinem aequaret utrinque in confinio intestini partibus in tumorem quendam veluti glandulosum elevatis."

Nächst Italien war es hauptsächlich

Frankreich,

in welchem Kunst und Wissenschaft zur Zeit der Renaissance einen großen Aufschwung nahmen, begünstigt durch kunstliebende Könige, wie Franz I. (1515—47) und Heinrich IV. (1589—1610).

Durch die Gründung des „Collège de France" (1530) erhielt die Wissenschaft eine Heimstätte, andererseits erforderten die vielen Bürger- und Religionskriege eine große Zahl von Chirurgen.

Aus den Reihen der Barbierchirurgen ging auch eine Anzahl bedeutender Männer hervor, die in der Chirurgie vieles leisteten und sich bemühten, letztere aus dem rohen Handwerk zu einer Kunst umzugestalten.

Ich nenne nur Männer, wie Franco und Paré.

Wie weit auch die Lehre vom Krebse durch diese Umgestaltung der Chirurgie gefördert wurde, wollen wir in folgendem untersuchen.

Einer der gelehrtesten Männer in Frankreich, vielleicht einer der belesensten Autoren des ganzen Mittelalters, war

Jean Fernel,

geboren 1497 in Clermont, gestorben 1558 als Leibarzt Heinrichs II. in Fontainebleau. Obwohl noch ganz im Banne des Aristotelisch-Galenischen Systems, erkannte er doch schon die Unzulänglichkeit der bisherigen Bearbeitungsmethoden in der Medizin und gelangte infolge seiner philosophischen Bildung über die Elemente hinaus zu einem Dynamismus, in welchem sich die deutlichen Vorläufer der späteren Solidarpathologie erkennen lassen (vgl. auch S. 7).

Über den Krebs spricht er sich fast vollständig im Galen'schen Sinne aus:

„Alii ex sanguine, alii ex bile flava, alii ex atra, alii ex pituita, alii ex sero, alii ex flatu, alii ex horum permistione"[2]).

Auch die klinische Diagnose lautet genau so, wie bei Galen, nur über das Vorkommen des Krebses spricht er sich, abweichend von Galen, folgendermaßen aus:

„In qualibet corporis parte nasci solet in ore in oculis in vulva in cole in ano at maxime in feminarum mammis."

Das Sarkom definiert er in folgender Weise:

---

[1]) M. Donati .... de historia medica mirabili libri sex von Gregor Horst besorgt; Francofurti ad Moen. 1613. 715 S. Buch 4, Kap. X. (Nach E. Gurlt.) Ich benutzte folgende Ausgabe: Marcellus Donatus: De medica historia mirabili, libri VI, Mant. 1586 (Kaiserschnitt), vgl. Bd. IV, S. 606.

[2]) Mir lag folgende Ausgabe vor: Jo. Fernelii Ambiani universa Medicina (23 Bücher), besorgt von Guil. Plautij Cenomani (mit Porträt). Lutetiae Parisiorum 1567. Pars I, 557 Folioseiten, Physiologiae. Lib. VII, Pars II, 136 Folioseiten (de abditis rerum). Vgl. auch Bd. III_2 S. 32.

„Sarcoma carnis est incrementum tuberculi tumorisve specie. — Sic in male curatis ulceribus saepe excrescit caro, sic polypus naribus contusis, sic epulis in gingnis ad dentium radices, sic ficus (σύκωσις) in ano."

Therapeutisch wandte Fernel zur Zerstörung des Cancers eine Mischung von weißem und sublimiertem Arsenik an.

Wichtiger für die Geschwulstlehre, und besonders für die Krebslehre, sind die Schriften[1]) des Professors an der Pariser Universität

Jean Tagault,

gestorben 1545, der sich sehr eingehend mit der Krebsfrage beschäftigte. Allerdings basiert seine Schrift hauptsächlich auf den Arbeiten Guy de Chauliac's.

Trotzdem ist das Werk eine Fundgrube als Kommentar für die alten Schriftsteller und wird auch von den späteren Autoren vielfach als Quellenwerk benutzt.

Das 1. Buch handelt: „de tumoribus praeter naturam in universum".

Tagault gibt zunächst eine Erklärung darüber, was man bisher unter diesen Tumoren verstand. Von den Griechen bis ins Mittelalter hinein verstand man darunter das „apostema".

Avicenna bezeichnete diese Art Tumoren mit „exitura", „Tumor praeter naturam incrementum est naturalem statum in corpore excedens et laesionem actionis inducens", oder nach Ali Abas:

„Apostema est tumor praeter naturam in quo aliquo materia replens est et distendens est aggregata."

Guy de Chauliac unterschied drei Arten von Geschwülsten = apostemata, pustulae und exiturae.

Tagault macht folgende Einteilung:

I. Tumores, qui ex influxu humorum fiunt (Phlegmone, Erysipelas, Ödem, Zirrhus).
II. Tumores ad phlegmonem pertinentes (Phyma, Furunkel, Gangrän).
III. Erysipelatöse Tumoren (Anthrax, Herpes).
IV. Tumores oedematosi.

„Caeteri tumores, qui ad atram bilem spectant et sub vocato scirrho continentur, sunt cancri, qui a Graecis carcinomata dicuntur."

Den Zirrhus teilt er, wie damals üblich, in einen legitimus und illegitimus ein; legitimus = sephiros der Araber (vgl. S. 21 und 36), σκίῤῥος der Griechen, er unterscheidet außerdem aber noch den Scirrhus phlegmonodes und den Scirrhus exactus = σκληρός ἀκριβής.

Tagault ist aber der Ansicht, daß der Zirrhus auch in Cancer übergehen kann.

Bei dem Cancer[2]) unterscheidet er den Cancer occultus (aus der mitis atra bilis) und den apertus (aus der acris atra bilis) hervorgehend.

Im übrigen finden wir in seiner Schrift genauere Erklärungen darüber, was man unter Thymus[3]) (Thyma) verstand (aus „Caro supercrescens" entstehend): „Verruculae infra tenues supra latiores capituli id est ca-

[1]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Joan Tagaultii Ambiani Vimaci Parisiensis medici: De chirurgica Institutione Libri quinque. His accessit sextus liber de Materia chirurgica authore Jacobo Hollerio Stampano medico Parisiensi. Lugduni 1567. Vgl. auch die im Bd. III_2 S. 32 erwähnte Ausgabe.

[2]) Lib. I, cap. 15.

[3]) Vgl. Anm. zu S. 8.

cuminis floris thymi fructicis succulosi figuram verius quam colorem repraesentantes."

Als Enchymomata und Melasmata erklärt er: „Senibus ex venarum contusione accidentia sanguine ex venis effuso ob extremas earum adapertiones et interdum ob tunicarum contusiones."

Für Warzen hatten die Griechen mehrere Bezeichnungen:

μυρμηκία = formicae (breite Basis),
ἀκροχορδόνες = gestielte Warzen,
ἧλοι = clavi = almismar bei Avicenna.

Die Therapie des Tagault war die übliche des Galen. Geheilt können nur diejenigen Cancer werden, „qui in summa corporis parte haerent".

Tagault benutzte auch Ätzmittel und vorzüglich den Kalk.

Bei inoperabelen Tumoren wandte er Diät, Narkotika und besonders den Succus solani an; auch Kompression durch Bleiplatten übte er aus: „Laminae quoque plumbeae maximo et pene incredibili usu cancris ipsis exulceratis superinducuntur"*).

In höchst naiver Weise erklärt er an einer Stelle seiner Schrift[1]), weshalb der Cancer ulceratus von einigen Autoren „Lupus" genannt wird: „quoniam carnes unius gallinae si apponantur quotidie fere absumit et devorat (sic!)".

Erwähnenswert aus dieser Zeitepoche der französischen Schule sind noch:

Pierre Franco (um 1500 geboren, ein berühmter Stein- und Bruchschneider, aus Turriers in der Provence, der auch als erster eine eingeklemmte Hernie mit Erfolg operierte), wegen der Erfindung eines dreiarmigen Uterusspekulums[2]), und

Antoine Saporta.

Der letztere war um 1540 Professor in Montpellier und starb 1573. Nur eine einzige Schrift existiert von ihm, und zwar die „de tumoribus praeter naturam"[3]).

Thymus und Kondylom[4]) haben, nach Saporta, dieselbe Ursache, nämlich „sanguis crassus".

Im lib. IV bespricht er die „Tumores a melancholico humore excitati", unterscheidet, wie üblich, einen Scirrhus legitimus und illegitimus „a phlegmone vel male digesto erysipelate per „μετάστασιν" nascitur". In demselben Buch, Kap. 6, spricht er über den Cancer, wie Galen, der Name richtet sich jedoch nach dem Sitz.

So heißt der Tumor in der Nase Polyp, im Gesicht Noli me tangere, im mittleren Körperteil Cingulum; wenn der Krebs am ganzen Körper sitzt, Elephas.

*) Näheres über diese Behandlungsart in Bd. III_2 S. 278ff.

[1]) Lib. III, S. 362.

[2]) Traité des hernies etc. Lyon 1561. Vgl. Näheres in Bd. IV, S. 387.

[3]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Antonii Saportae Consil. Medici etc. „De tumoribus praeter naturam. Libri quinque. Herausgegeben von Henricus Gras (nicht Gros, wie irrtümlich im Biogr. Lexikon von Gurlt und Hirsch angegeben ist). Accessit Joannis Saportae (dessen Sohn, der auch Professor in Montpellier war, 1577—1605) de Lue venerea. Lugduni 1624 (710 S. 8°).

[4]) Lib. I, cap. 50.

In der Therapie benutzte Saporta vielfach Terebinthinae abietis[1]), Kalk und Salben.

Auch berichtet er über die erfolgreiche Exstirpation eines Peniskarzinoms[2]).

Der hervorragendste Arzt aus dieser Epoche, der Reformator der Chirurgie, war unzweifelhaft

Ambroise Paré,

der Schöpfer der neueren Chirurgie, 1510—1590*). Obwohl aus dem Barbierstand hervorgegangen und der lateinischen Sprache nicht mächtig, hat er doch Unsterbliches für die Chirurgie geleistet.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Leistungen eines Paré auf dem Gebiete der Chirurgie zu besprechen; wir halten uns an unser Thema und untersuchen, ob auch in bezug auf die Krebslehre von Paré irgend welche bedeutende Fortschritte in Theorie und Therapie gemacht worden sind.

Paré war übrigens der erste Autor, der in französischer Sprache schrieb.

Wie aus seinen Schriften[3]) ersichtlich, ist auch Paré in bezug auf die Lehre vom Krebs vollständig in Galen'schen Banden. Zwei Bücher behandeln die Geschwülste.

Die Abhandlung[4]) „Des tumeurs contre nature", im Jahre 1575 verfaßt, scheint fast ganz aus Tagault und Chauliac kompiliert zu sein. Paré bietet also in dieser Beziehung nichts Besonderes. Bemerkenswert ist nur, was er über das „Sarcom ou Fungus" sagt[5]):

„Sarcoma, autrement dit Fungus est une excroissance de chair, qui vient de l'aliment propre de la partie, où elle naist."

Er verstand aber unter Sarkom nicht das, was heute darunter verstanden wird, sondern verschiedene Krankheiten, z. B. alle stinkenden Absonderungen.

Die Volksbezeichnung für das Paré'sche Sarkom war seinerzeit „Fil saint Fiacre"; es besitzt die Natur der bösartigen Warzen „et vient souvent aux fractures du crane autour du siège au col de la matrice et autres parties".

Der Zirrhus[6]) gehört zu den Tumoren, „qui sont faites de melancholie".

„Le scirrhe illegitime, qui n'a n'y douleur, ny sentiment et le chancreux reçoivent aucune curation et celuy, qui est vrai et legitime, se guerit très difficilement."

Wenn der Zirrhus in Eiterung übergeht, dann wird er zum chancre (Krebs).

Den echten Krebs „Du chancre la fait" behandelt Paré im Kap. 24.

[1]) In späteren Jahrhunderten vielfach als Spezifikum empfohlen. Vgl. auch Bd. III_2 S. 11, 169.

[2]) Lib. IV, cap. 9.

*) Nach anderen Autoren im Jahre 1517 geboren (vgl. A. Villaume: Recherches biographiques, historiques et médicales sur A. Paré. Epernay 1837).

[3]) Ich benutzte die Ausgabe von J. F. Malgaigne (Oeuvres complètes), Paris 1840/41. 3 Bände mit Porträt und 217 Abbildungen. Vgl. auch Le Paulmier: A. Paré d'après de nouveaux documents découvertes aux archives nationales etc. Paris 1885 Vgl. auch Bd. IV, S. 9, 86 und an vielen anderen Stellen.

[4]) Bd. I, Buch 5.

[5]) ibidem, cap. 21.

[6]) ibidem, cap. 22.

Definition wie bei Galen. Außer der bisherigen Einteilung in ulzerierten und nicht ulzerierten (okkulten) chancre, unterscheidet Paré noch den „chancre" der inneren Organe (intestins, mezentère, matrice und anderer Körpergegenden), ferner einen jungen und inveterierten Krebs.

Sehr gut beschreibt Paré den ausgebildeten Cancer in seinem Übergang vom okkulten zum aperten, die Schmerzhaftigkeit und Unebenheit, die Neigung zu Blutungen, die Absonderung einer wässerigen Materie, die Infiltration der Umgebung und die Füllung der umgebenden, geschwollenen Adern mit „Materia peccans".

Über die Prognose spricht er sich folgendermaßen aus:

„Tout chancre est quasi incurable ou très difficile à guerir, veu que de tout son genre est une très mauvaise maladie, qui est ladresie (Aussatz?) particulière."

Paré bemerkt noch, daß mehr Frauen als Männer vom Krebs befallen werden und kennt auch Metastasen, z. B. Schwellung der Achseldrüsen bei Mammakarzinom.

Seine Therapie beschränkt sich beim ulzerierten Cancer auf milde Mittel, z. B. auf Waschungen mit süßer Milch, Essig und Anwendung von Salben (Remollientia), aus Rad. Alth., Ol. Camomill., Oesip. humid., Empl. diachyl., Cera alb., ferner, auf den Gebrauch des unvermeidlichen Theriaks und auf die Galen'sche Diät.

Nur die kleinen, nicht ulzerierten Krebse operierte er, und zwar im Gesunden und kauterisierte sie dann, oder er kauterisierte nur mit Vitriolöl, nachdem er den Tumor abgebunden hatte.

Die Arsenikbehandlung bekämpfte er, da mit derselben zu seiner Zeit viel Mißbrauch getrieben wurde.

Für die Operation des Lippenkrebses gab er eine Methode an, die noch heute in Anwendung ist (vgl. Bd. IV, S. 86).

Beim Uteruskrebs, den er für inkurabel hält, führt er ein Spekulum, das er selbst konstruierte (Abbildung im Text), ein, um den Sekreten Abfluß zu verschaffen, und macht dann Irrigationen.

Auch versuchte er beim Mammakarzinom die Kompression durch Bleiplatten, doch wie er selbst angibt, ohne Erfolg (vgl. auch S. 43).

Einer der hervorragendsten Schüler Paré's war

Jacques Guillemeau,

der Reformator der Geburtshilfe, Chirurg am Hôtel Dieu in Paris, geboren 1550, gestorben 1609, der in seinem Werke „Über Chirurgie"[1]) einen großen Abschnitt[2]) den Tumoren widmete und die „Tumeurs contre nature" in 24 großen Tabellen abhandelte.

Er faßt unter diesen Tumoren alle möglichen Schwellungen zusammen, die für uns weiter kein Interesse haben. Erwähnenswert wäre nur seine Mitteilung, daß er einen Brustkrebs mittels Arsenikpaste geheilt hätte und die Beschreibung eines angeblich kankrösen Augentumors[3]), „petits ulcères, qui surviennent au noir de l'oeil"; aber höchstwahrscheinlich handelt es sich dabei um andere Ulzera.

Erwähnen müssen wir noch aus dieser Zeitepoche der französischen Schule zwei Autoren:

[1]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Les Oeuvres de Chirurgie de Jacques Guillemeau mit Porträt und Figuren. Paris 1602. 368 Fol.-Seiten.
[2]) Buch 9, S. 157.
[3]) Livre XI.

Barthélemy Cabrol und Nicolas Abraham de la Framboisière.

Ersterer war um 1570 Professor in Montpellier und berichtet[1]) von der vollständigen Heilung eines operierten Mammakarzinoms bei einer 35jährigen Frau, wobei auch der Pectoralis major exzidiert*) und die Wunde mit Vitriol bestreut wurde. Erst 12 Jahre später starb die Frau infolge von Krebs an der Unterlippe und „circa lumbos" zur Zeit der Cessatio mensium. Eine zweite Operation wurde verweigert.

Der zweite Autor (1610—43), Leibarzt Ludwigs XIII., ist für uns von Wichtigkeit, weil er über die Ausgänge des Krebses genauere Beobachtungen anstellte[2]).

Der Krebs kann übergehen in Resolution, Suppuration, „Dureté gangrène et sphacèle"; bei der bösartigsten Form in „delitescence", d. h. Übergreifen auf die inneren Organe.

Schließlich muß ich noch an dieser Stelle Claude Chapuys (gestorben 1620) nennen, der eine Monographie über den Krebs veröffentlichte.

„Traité des cancers tant occultes qu'ulcerez", Lyon 1607 (125 S.), (nach E. Gurlt), in der er hauptsächlich die Behandlung des Krebses mit inneren Mitteln bespricht.

Wie es mit der Medizin in

Deutschland

zur Zeit der Renaissance aussah, schildert in klassischer Weise der Leibarzt des Kurfürsten der Pfalz Johannes Lange[3]), (1485—1565), ein ausgezeichneter Arzt.

Auch die Universitäten standen nicht auf der Höhe, wie z. B. in Italien.

In Heidelberg (gegründet 1386) lehrte lange Zeit nur ein Professor die Gesamtmedizin[4]), späterhin waren drei Dozenten tätig, von denen der eine nur über Avicenna, der zweite über Hippokrates, der dritte über Galen lesen sollte. Später wurden die Universitäten Würzburg 1403, Rostock 1419, Basel 1460, Gießen 1607 gegründet.

Die sog. „Dreckapotheke" lieferte den praktischen Ärzten dieser Zeit noch die Hauptmittel zur Behandlung der Krankheiten. In einem Kompendium[5]), welches den Ärzten zur Richtschnur bei ihrer Therapie diente, waren Geisdreck mit Honig, Gänsedreck in Butter, sehr beliebte Mittel.

---

[1]) *Ἀλφάβητον ἀνατομικόν*, Genevae 1604, Observat. 32 (zitiert nach E. Gurlt; die Schrift war mir nicht zugänglich).

*) Vgl. auch Bd. IV, S. 9.

[2]) Les canons requis pour pratiquer méthodiquement la chirurgie. Paris 1595 (von E. Gurlt benutzt). Eine lateinische Ausgabe erschien übrigens in Frankfurt a. M. im Jahre 1629 (642 S.)

[3]) Epistol. medicin. Herausgegeben von Georg Wirth. Hannoviae 1605. — 3 Bände. Zitiert nach Gurlt.

[4]) Vgl. Otto Becker: Zur Geschichte der med. Fakultät in Heidelberg, 1876.

[5]) Mir lag z. B. folgende Schrift vor: Wundartznei und der Chirurgei Handtwirkung. . . . Fürnemlich der vil berümpten ärzte Joannes Charetani, Lafranci, Laurentii Friesen u. a. Franckfurt a. M. 1534.

Gegen den Krebs wurden vielfach zerstoßene Ochsenzungen angewendet, der Genuß von Milch, die Ausübung des Koitus waren streng verboten.

Welche Ansichten über den Krebs die wissenschaftlichen Vertreter der Medizin in Deutschland während dieser Zeit hatten, ersieht man z. B. aus den Schriften eines der gelehrtesten Ärzte dieser Zeitepoche, nämlich aus denen von

Leonhard Fuchs,

1501 geboren, gestorben 1565, Leibarzt des Markgrafen Georg von Brandenburg, später Professor in Ingolstadt. Fuchs war jedoch mehr Theoretiker als Praktiker.

Auch seine Kenntnisse vom Krebs beruhen auf dem Studium der alten Schriftsteller. Über den Zirrhus[1]) spricht er sich vollständig im Galen'schen Sinne aus.

Bei dem Cancer[2]) unterscheidet er, wie üblich, einen occultus und manifestus. Unter Elephas versteht er = universi corporis cancer. Apertus wird der Cancer, wenn der Humor melancholicus, der die Ursache des Cancers bildet, scharf ist.

Prognostisch spricht er sich folgendermaßen aus: „Hoc vitium per sui initia priusquam in membro figatur curari potest."

Behandlung wie bei Galen. Der Cancer ulceratus[3]) soll nicht operiert, sondern mit energischen Kaustizis behandelt werden.

„Tanta est hujus vitii malignitas, ut mitiora plane contemnat remedia."

Als Kaustika wandte er den vielgebrauchten Succus solani (Nachtschatten) und Kalk an, auch bediente er sich der Kompressionsmethode mittels Bleiplatten (vgl. auch S. 43 und 45 und Bd. III_2 S. 279).

Beginnender Umsturz der Galen'schen Lehre von der „atra bilis" als Ursache des Cancers.

Mehr als tausend Jahre hatte die Galen'sche Lehre von der Theorie der „atra bilis" ihre Gültigkeit behalten. An dieser Theorie wagten selbst Männer, wie Vesal und Paré, nicht zu rütteln, trotz des Umschwungs, den die Medizin auf allen Gebieten diesen Männern zu verdanken hat.

Der erste, der die Theorie des Galen von den 4 Humores umzustoßen wagte und dafür andere Theorien, wenn auch sehr unbestimmter und mystischer Natur, aufstellte, war

Theophrastus Paracelsus,

geboren 1493, gestorben 1541. Er war der erste Arzt, der in deutscher Sprache lehrte und eine große Umwälzung in der Medizin hervorrief. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, näher auf die Leistungen eines Paracelsus einzugehen. Die Literatur über diesen vielverkannten Mann ist eine ungeheure, und wer sich näher interessiert, der findet in der Ge-

[1]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Leon. Fuchsii Medici illuminati Scholae Tubingensis. . . . Operum didacticorum. Pars I u. II, 5 Abteilungen in 1 Fol.-Bd. Frankoforto 1604. Pars I 506 Fol.-Seiten, Pars II 300 Fol.-Seiten, Pars III 442 Fol.-Seiten. Vgl. Pars I, lib. III, sect. I.

[2]) Pars III, lib. V, cap. 18.

[3]) Pars III, lib. VII, cap. 15.

schichte der Chirurgie von E. Gurlt, Bd. III S. 214, ein ausführliches Literaturverzeichnis.

Uns kommt es nur darauf an, nachzuweisen, wieweit die Lehren und Anschauungen des Paracelsus auf die Lehre vom Krebs von Einfluß gewesen sind.

Wir finden darüber einiges in seiner „Wundartzney"[1]).

Nach seiner Theorie entsteht der Cancer infolge Überflusses eines Mineralsalzes im Blute, dem Sal colcotharinum acutum[2]), welches sich einen Ausweg sucht.

Das „Noli me tangere", auch „Sirey" und „Gefreß" genannt, ist ein rost auß dem „Saltz calepino"[3]),

„aus dem plut kommen alle offen schäden".

Über die inneren Krebse spricht er sich folgendermaßen aus[4]): „das auch vil Krebs inwendig wachsen, die uns nit bekannt sind, als in matrice oder in venis hemorrhoidibus auch manchmal verborgen under der Brust hineinwertz gericht und dergleichen, wo solche Krebs vorhanden sind, ist tödtlich mehr dann leblich zu erwarten."

Den Uternskrebs läßt er aus dem Realgar des Blutes entstehen, er unterscheidet einen menstruellen und hämorrhoidalen; ersteren hält er für schlimmer.

Im übrigen ist er Lokalist und verlegt die Krankheiten in die Organe:

„bricht aim etwas an der leber, so leg es der leber zu, bricht aim im kopff, lege es dem kopffe zu" usw.

Seine Therapie des Krebses war hauptsächlich medikamentöser Natur, die Operation befürwortete er nicht.

Abgesehen von der Diät und der Regulierung der Menses und der Hämorrhoiden, hielt er die Resina auri für ein Allheilmittel, auch gegen Krebs, daneben auch noch Gluten aquaticum (aus Sperma der Fische bereitet). Gegen das „Noli me tangere" wandte er ein Pulver an aus dem Saft der Chelidonia[5]), Parthenionis und Centaurea.

Außerdem benutzte er als Kaustika noch Vitriol, Wein, Essig und viele andere Mittel, wie Resina abietis, Terpentin (vgl. auch Bd. III_2 S. 11 und 169), Ammoniak, Myrrhen, Realgar usw.

Die Lehren des Paracelsus fanden jedoch in Deutschland keinen Anklang. „Von der Parteien Gunst und Haß verwirrt, schwankt sein Charakterbild in der Geschichte"*).

Die Zeitgenossen und Nachfolger eines Paracelsus in Deutschland beharrten in bezug auf die Krebslehre auf dem alten Galen'schen Standpunkt.

[1]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Wahrhaftiger Beschreibung der Wundartzney des hochgelehrten und wolerfahrenen Medici Theophrasti Paracelsi, 2 Bde. Gr.-Fol. Basel 1585. Bd. I 444 Fol.-S.; Bd. II 260 Fol.-S. Vgl. auch Bd. III_2 S. 169.

[2]) Bd. II, S. 214.

[3]) Bd. II, S. 158.

[4]) Bd. I, S. 206.

[5]) Spielte noch in unserem Jahrhundert, wie wir an anderer Stelle sehen werden, bei der Therapie des Krebses eine große Rolle. Vgl. Bd. III_2 S. 165ff.

*) Vgl. auch: Georg W. A. Kahlbaum: Theophrastus Paracelsus (Vortrag, gehalten am 17. Dezember 1893 in Basel). Basel 1894.

K. Sudhoff: Versuch einer Kritik der Echtheit der Paracelsus'schen Schrift. 2 Bände, Berlin 1898 und Bd. X: Med. und naturwissenschaftliche Schriften usw. 1928, 688 S.

Bernhard Aschner: Paracelsus, sämtliche Werke in 4 Bänden und in neuzeitlichem Deutsch übersetzt. Jena 1928 (bisher ein Band erschienen) u. a.

Einer der fruchtbarsten Schriftsteller aus dieser Zeit, wie z. B.

Walter Ryff,

aus Straßburg gebürtig, im Jahre 1539 Stadtarzt in Mainz, ein sehr geschickter Kompilator, widmet in seinem deutsch geschriebenen Werke, welches viel in Gebrauch war, „groß Chirurgei oder vollkommene Wundartznei usw.“, Francfurt a. M. 1545. — mit vielen guten Illustrationen —, den Geschwülsten einen besonderen Abschnitt[1])

Im Kap. 14 spricht er „von verhärteten knorren und geschwülsten, Scirrhi genannt, so von Melancholischer feuchte ihren ursprung haben“. Er unterscheidet, wie üblich, einen wahrhafftigen und unwahrhafftigen Scirrhus, ferner einen phlegmonösen und erysipelatösen und einen Scirrhus cancerosus.

Zu den ätiologischen Faktoren rechnet er, wie die Alten, die Suppressio mensium und die Hämorrhoiden und fügt als wichtige Ursache noch die Erkältung hinzu.

Die Therapie beruhte fast vollständig auf den Angaben des Galen und Avicenna. Diät (Vermeidung aller Speisen, die ein „dick Geblüt“ machen, z. B. Knoblauch, Zwiebel) und Verhütung psychischer Depressionszustände. Als Spezifikum wandte Ryff den Essig an; ferner Thymian in Molken oder Honig.

Im großen und ganzen war Ryff messerscheu. In der großen Chirurgei (5. Teil) empfiehlt er die Operation bei aufgebrochenem Krebs nur dann, „wo es die gelegenheit des orts gestattet den schaden gentzlichen hinwegzuschneiden, biß auf den grundt, daß gar nichts von der wurtzel bleib“.

Außerdem wandte er aber auch beim ulzerierten Krebs Kaustika, und zwar besonders den sublimierten Arsenik an.

Ähnliche Anschauungen über den Krebs hatte auch

Johannes Schenck von Grafenberg,

Arzt in Freiburg i. B. (1531—98), der in dem Kapitel[2]): „De tumoribus praeter naturam“ (S. 785) alle möglichen Abszesse, das Aneurysma, den Karbunkel, die Gangrän unter dem Sammelbegriff „Cancer“ beschrieb, ferner behauptete er, daß der Brustkrebs hauptsächlich bei sterilen Frauen vorkäme (S. 334). Für uns ist dieser Autor deshalb von Interesse, weil er im lib. III seiner Kasuistik ein großes Karzinom des Mesenteriums beschrieb.

Sehr eingehend hat sich zu dieser Zeit in Deutschland mit den Tumoren, wenn auch meistens theoretisch, beschäftigt

Daniel Sennert,

geboren 1572 in Breslau, 1637 als Professor in Prag an der Pest ge-

---

[1]) Benutzt wurde von mir: Letzste Theyl der großen teutschen Chirurgei oder vollkommener Wundartznei, gründliche Cur allerhandt eußerlicher Geschwulst. . . . Gualtheri H. Ryff (Argenti medici. Frankfurt a. M. 1572, 117 Fol.-Seiten). Ryff war übrigens auch der erste Autor, der in deutscher Sprache ein Werk über „Steins, Sandts und Gries um Nieren, Lenden und Blasen unterrichtung“ 1543 veröffentlichte.

[2]) Observationum medicarum, rararum novarum admirabilium. Tomis septem. De toto Homine instit. etc. Joannis Schenckii a Grafenberg. Francofurti 1609 (Typograph. Nicolai Hoffmann). Fol. 1018 S.

storben. Er war ein sehr fruchtbarer Schriftsteller[1]). Im lib. V, pars I, cap. 19 spricht er über den Zirrhus im Sinne der Alten, unterscheidet ebenfalls einen legitimus = si nullus adsit sensus, und einen non legitimus = si aliquis sensus supersit. Was ein Tumor sei, definiert er folgendermaßen: „Tumor est morbus, in quo corporis nostri partes a naturali statu a magnitudine aucta recedunt."

Dann aber kritisiert er sehr scharf die bisherige Einteilung der Tumoren und weist z. B. nach, daß unter den 287 Tumoren des Ingrassia[2]) viele nicht als Tumoren aufzufassen seien.

Im 2. Teil des 5. Buches untersucht Sennert kritisch die Einteilung der Ulcera bei den Alten:

1. Die Ulcera dysepulota sind solche, „quae aegre sanationem recipiunt et cicatrice clauduntur".

2. „Ulcera cacoethe seu maligna seu Cheironium = a Chirone centauro nomen accepit, appellationis tamen rationem alii aliam tradunt."

3. Die Telephia ulcera sind, ebenso wie die Cheironia, „ita dicta a Telepho, qui tali ulcere longo tempore afflictus est"[3]).

Bemerkenswert ist noch, daß Sennert auch die Frage der Kontagiosität des Krebses, die bis dahin von den Autoren wenig erörtert wurde, in Betracht zieht. Einzelne Ärzte, wie z. B. Cardanus, den Sennert anführt (lib. I de Venenis cap. 12), leugnen die Kontagiosität, andere wieder, wie z. B. Zacutus Lusitanus[4]), bejahen dieselbe. Allerdings führt Sennert den von Zacutus angeführten Fall darauf zurück, daß die Tochter nicht „contagio sed hereditaria infectione" den Krebs sich zugezogen hätte.

Sennert ist Kontagionist, und zwar, weil nach seiner Ansicht der Krebs „idem morbus est, wie die Elephantiasis und die Lepra", und da diese beiden Krankheiten ansteckend seien, so muß es auch der Krebs sein*).

Diese Schlußfolgerung charakterisiert deutlich die Verworrenheit und Unkenntnis, die zu dieser Zeit über den Krebs herrschten!

Ebenso unwissenschaftlich und abergläubig war auch bei Sennert die Therapie des Krebses. Die innerliche Anwendung von Flußkrebsen und Fröschen sollte heilbringend sein (Similia similibus Hahnemann's).

Eine Heilung soll bei vielen Krebskranken durch Auflegen von jungem Hühnerfleisch[5]) bewirkt worden sein.

Die bisher genannten deutschen Autoren waren hauptsächlich Theoretiker, und ihre Erfahrung auf dem Gebiete der Krebslehre war sehr mangelhaft.

---

[1]) Benutzt wurde von mir: Danielis Sennerti Vratislaviensis operum in quinque Tomos divisorum Lugduni 1656 (der Fürstin Marie Eleonore und Christian V., König von Dänemark gewidmet), 3 große Fol.-Bde. Bd. I 870, Bd. II 622, Bd. III 779 Fol.-Seiten.

[2]) Vgl. S. 35.

[3]) Fast ebenso lautet die Erklärung des Paulus von Aegina. Vgl. S. 18.

[4]) Wir werden späterhin noch auf diesen Autor zurückkommen. Vgl. auch Bd. II, S. 57.

*) Derselben Ansicht war späterhin auch in Frankreich Lazare Meyssonier: Louis Guyon-Dolois et Lazare Meyssioner: Le miroir de beauté et de santé corporelle. Lyon 1671; T. II, p. 105 und 203 wird der Krebs als „ladrerie particulière" bezeichnet.

[5]) Bei Warzen noch heute ein beliebtes Volksmittel. Vgl. auch Bd. III_2, S. 431.

Hingegen war wohl einer der bedeutendsten, deutschen Chirurgen aus dieser Zeit, der weniger theoretisch und mehr praktisch tätig war,

Fabricius Hildanus,

ein Mann, der ein äußerst geschickter, energischer Operateur war, und auch in bezug auf die Krebstherapie in operativer Beziehung Bedeutendes leistete.

Obwohl von vielen Autoren, wie z. B. von Alberts, Lebert u. a., die wunderbaren Heilungen, die Hildanus auf operativem Wege erreichte, häufig als auf Irrtümern in der Diagnose beruhend, angesehen werden, wird doch jeder, der seine Schriften[1]) im Original studiert und die sehr guten Illustrationen in seinen Werken aufmerksam betrachtet, zu der Überzeugung gelangen, daß Fabricius in der Regel den Krebs gut diagnostizieren konnte*).

Fabricius, geboren 1560, gestorben 1634, wirkte in Köln, Lausanne und Bern, war, wenn man seine Zeit in Betracht zieht, ein ausgezeichneter Anatom und legte durch die vielen, von ihm ausgeführten Sektionen die Grundlage zur pathologischen Anatomie.

In Observat. I beschreibt er die Exstirpation eines großen Fungus am Ohr (nicht Auge, wie Gurlt berichtet) bei einem 9jährigen Mädchen mit glücklichem Erfolg. (Mit Abbildung.)

In der Observat. 74 berichtet er über die Heilung eines Zirrhus am Karpus der Hand bei einer alten Dame.

In der Observat. 79 schildert er eine Exstirpation des Mammakrebses mit Ausräumung der Achselhöhle. Der Tumor wurde mittels einer Zange angezogen, darauf „acu incurvata, . . . venas, quae tumori inserebantur primo ex superiori, deinde quoque ex inferiori parte tumoris apprehendi ac firmissimo nodo ligavi. Tandem tumorem audacter separavi atque intra ambas ligaturas fili excidi ita tamen, ut filum extra vulnus propenderet".

Hildanus wandte also die Ligatur in sehr rationeller Weise an.

In Observat. 84 berichtet er in ausgezeichnet klinischer Weise über einen Mann mit tödlich endendem Zungenkarzinom, bei dem er auch die Sektion machte.

Schließlich teilt er noch in Observat. 88 mit, daß er mit glücklichem Ausgang ein kindskopfgroßes Peniskarzinom operiert hätte und eine künstliche Harnröhre nach Paré's Vorgang angelegt habe.

Alle diese glücklichen Operationen sind wahrheitsgetreu geschildert und verdienen auch volle Glaubwürdigkeit. Fabricius Hildanus hat sich um die operative Therapie der Krebskrankheit ausgezeichnete Verdienste erworben; er hat die Operation, die in Mißkredit gekommen war, wieder zu Ehren gebracht.

Leider hatte er sobald keinen glücklichen Nachfolger. Seinen Zeitgenossen und Nachfolgern fehlte der Mut und die Geschicklichkeit, und so blieben denn die Erfolge eines Fabricius lange unbeachtet. Dem Geschichtsforscher aber liegt es ob, die Verdienste eines solchen Mannes aus dieser Zeit zu würdigen und sie der Vergessenheit zu entreißen.

---

[1]) Benutzt wurde von mir folgende Ausgabe: Guilhelmi Fabricii Hildani. Observat. et curation. chirurgicar. Centuria tertia. Im Anhang: de nova . . . herniae uterinae . . . a Michaele Doringio. Oppenhemio 1614.

*) Über die Bedeutung des Fabricius Hildanus als Operateur. Vgl. Bd. IV, S. 10, 11, 36, 46, 86, 412, 598. Vgl. auch Bd. II, S. 230 über die verschiedenen Ausgaben seiner Werke.

Ungefähr zu derselben Zeit wirkte in Amsterdam ein Chirurg, der sich gleichfalls durch seine glückliche, operative Tätigkeit bei der Krebskrankheit einen Namen gemacht hat.

Nicolas Tulpius (gestorben 1674 in Amsterdam) beschäftigte sich in seinen Schriften[1]) vielfach mit dem Krebs.

Über eine schwammartige, bösartige Geschwulst am Auge[2]), die er als „Eucanthus cancerosa" bezeichnet, über einen Zirrhus, der an der Stirn[3]) 47 Jahre (?) lang bestand, und schließlich über einen Blasenkrebs[4]) finden wir sehr genaue, klinische Beschreibungen.

Die letzte Beobachtung ist dadurch interessant, daß sie von Tulpius, wohl als dem ersten Autor, in vivo diagnostiziert und post mortem durch die Sektion bestätigt worden ist. Der Kranke urinierte durch den Mastdarm, und bei der Sektion stellte es sich heraus, daß das Karzinom in den Mastdarm durchgebrochen war.

Auch die Frage der Kontagiosität des Cancers beschäftigte ihn sehr, er entscheidet sich für die Kontagiosität[5]) und führt auch einen Fall an, wo eine Frau (Adriana Lamberta mit Namen), welche an einem jauchenden Mammakarzinom litt, ihre langjährige Dienerin infizierte, die auch an Mammakarzinom zugrunde ging (vgl. auch Bd. II, S. 57 Anm. 3).

Seine Therapie war zwar vorwiegend operativer Art, so berichtet er z. B., daß er bei einer Jungfrau ein 16 Pfund schweres Karzinom des Femur exstirpiert hätte[6]), die erst einige Jahre später an einem Rezidiv starb, — aber auch der Kaustika bediente er sich und rühmt vor allem folgendes, von ihm komponierte Pulver[7]).

„Pulverem concinnatum ex plumbo liquefacto tum mercurio vivo cui siquidem tantillum mercurii vitae inspersis rediges omnia in pulverem friabilem, ulcerato cancro adprime utilem!"

Nicht viel Erwähnenswertes ist zur Zeit der Renaissance aus anderen Ländern in bezug auf die Fortschritte in der Krebslehre zu berichten.

In England lebte zu dieser Zeit einer der hervorragendsten Chirurgen, nämlich William Clowes, geboren 1540, gestorben 1604, Leibarzt der Königin Elisabeth von England. Seine Schriften[8]) gehören mit zu den besten seiner Zeit. Als neues Moment in der Krebstherapie erwähnt er die angebliche Heilung von Krebsgeschwülsten durch Handauflegen seitens der Königin! (Den französischen Königen wurde bekanntlich eine solche therapeutische Kraft bei der Tuberkulose zugeschrieben. Alljährlich mußten sie Tausende von Tuberkulösen durch Handauflegen behandeln!)

In Spanien wirkte ungefähr zu derselben Zeit Francisco Arceo (geboren 1493, gestorben 1573). Er ist bekannt geworden durch seinen

[1]) Benutzt wurde von mir: Nicolai Tulpii Amstelredamensis Observationes medicae, Editio nova. Libri IV, Amstelredami 1672. Mit einem Anhang: Monita medica, 382 S. 8° mit vielen Abbildungen. Vgl. auch Bd. II, S. 57, Anm.

[2]) Lib. I, cap. 29.

[3]) Lib. I, cap. 47.

[4]) Lib. IV, cap. 38.

[5]) Vgl. auch S. 50.

[6]) Lib. I, cap. 51.

[7]) Lib. I, cap. 47.

[8]) A right frutefull and approved. Treatise fort the artificiall Cure . . . cured by kinges and queens of England . . . . Written by William Clowes, London 1602 (zitiert nach E. Gurlt).

Balsam. (Balsami Arcaei = Unguent. Elemi, der noch heute im Gebrauch ist.)*)

In seiner Schrift[1]) beschreibt er ausführlich die Vorbereitungen (4—5tägige Purgation) und die Ausführung der Operation des Mammakarzinoms (Spaltung der Brust der Länge nach, Auslösung der Geschwulst, welche mit Fäden angeschnürt war, Verband mit Eiweiß und seinem Balsam). Auch hatte er häufiger Brustdrüsenkrebs beim Mann beobachtet**).

Schließlich müssen wir noch zweier Autoren aus dieser Zeitepoche gedenken, die in Portugal wirkten, nämlich Roderigo de Castro und Zacutus Lusitanus[2]). Beide waren Juden. Ersterer, 1546 in Lissabon geboren, 1627 gestorben, verfaßte eine Schrift: „De universa muliebrium medicina" (2 Teile, Hamburg 1628), in der er im Lib. I, Sect. II (nach Gurlt) die Mammaerkrankungen behandelte. Er unterscheidet bei den Mammatumoren drei Arten, nämlich den Tumor flatuosus, oedematosus und den Zirrhus; letzteren teilt er ein in einen exquisitus und non exquisitus (spanisch Zaratau genannt), der eine mittlere Härte zwischen Zirrhus und Cancer hat.

Sehr bemerkenswert ist eine Ätzmethode, die Castro angibt, und die in späteren Jahrhunderten von mehreren Autoren als neuentdeckt beschrieben wurde. Er machte „subtili aureoque ignito cauteriolo foramen in parte" und tat in diese feine Öffnung „sublimati granum", darüber legte er angefeuchtete Leinwand und brachte auf diese Weise den Tumor zum Zerfall.

Der zweite Autor, Zacutus Lusitanus, ebenfalls in Lissabon 1575 geboren, starb in Amsterdam 1642. Er beschäftigte sich in seinen Werken eingehender mit dem Krebs, wenn auch hauptsächlich im Sinne von Galen und Celsus.

Im ersten Band[3]) spricht er über den Cancer im allgemeinen, meistenteils in kompilatorischer Art. Er behauptet, ein Mammakarzinom durch Purgation geheilt zu haben, ebenso durch Purgation und Haarseil am Unterschenkel ein nach der Operation rezidiviertes Karzinom des Unterarms[4]). Ferner berichtet er über einen tödlich verlaufenen Fall von Magenkrebs, den er als „Verruca ventriculi" bezeichnet[5]).

Dann wirft er die Frage auf, ob Elephantiasis und Cancer dieselbe Krankheit wären, wie damals allgemein, mit Ausnahme von Cardanus, angenommen wurde. Dieser behauptete nämlich, daß die Elephantiasis kontagiös wäre und der Cancer nicht. Zacutus jedoch hält auch den Cancer für kontagiös, er entstehe aus demselben Humor, wie die Elephantiasis.

---

*) Vgl. Bd. III_2, S. 169; Bd. IV, S. 12 (bestehend aus Gummi, Elemi, Terebinth. laric., Seb. adipis suilli aā).

[1]) De recta curandorum vulnerum ratione et aliis ejus artis praeceptis, Libri II (Lib. II, cap. 3), mit einem Anhang: De febrium curandarum ratione. Herausgegeben von Alvaris Nonnius, Antverpiae 1574, kl. 8°, 285 S. (Vgl. auch Bd. II, S. 1170, Bd. IV, S. 11).

**) Lib. II, cap. III (De cancri in Mamillis foeminarum contingentis curatione).

[2]) Benutzt wurde von mir folgende Ausgabe: Zacuti Lusitani Opera in quo de medicor. Princip. Historia Libri VI. Editio postrema a Mendis purgatissima, Lugduni 1657. Gr.-Folio, Bd. I, 984 S. Bd. II: Praxis Historiar . . . Libri V, enthält die Observationes, 655 Fol.-S. und ein Anhang: Praxis medica admiranda. Libri III. Vgl. auch Bd. II, S. 57, 59, 97, 587 usw.; Bd. III_2, S. 34, 70 usw.; Bd. IV, S. 447.

[3]) Lib. II, S. 231.

[4]) Anhang, Observat. 126.

[5]) Anhang, lib. II, Observat. 11.

Kontagiös wäre der Cancer aber nur dann, wenn er putride ist. Der Vapor ist das infizierende Agens. In seinen Observationen[1]) führt er das Beispiel einer mit ulzeriertem Mammakarzinom behafteten Frau an, die mit ihren 3 Töchtern in einem Bett schlief. 5 Jahre nach dem Tode der Mutter starben auch die Töchter an Mammakarzinom[2]).

Einer sehr bemerkenswerten, subkutanen Ätzmethode, die auch schon von Castro[3]) angewendet wurde, bediente sich Zacutus, indem er als Kaustikum Helleborus[4]) benutzte.

„Trajecta cum aenea fibula in pectore pelle et infertis ex Elleboro nigro radicibus", dann wurde die Nadel herausgezogen, das Medikament hineingebracht, und auf diese Weise eine Eiterung erzeugt und Heilung erzielt (z. B. bei der Orthopnoe der Pferde).

Die Kaustika wurden während dieser Zeitepoche recht häufig und mit gutem Erfolg bei der Krebstherapie angewendet, auch waren schon recht zahlreiche Kaustika bekannt, wie dies aus der umfangreichen Monographie eines belgischen Arztes, Thomas Fyens[5]), Professor in Loewen (gestorben 1631), ersichtlich ist.

Im 2. Buch teilt Fyens die Kaustika ein in: I. Actualia, II. Potentialia. Ferner unterscheidet er: Caustica solida, dura, liquida. Metalle: Ferrum, aurum, argentum, aes, chalybs (Stahl).

Nicht metallische: Radix Aristolochiae longa (Ali Abbas). Lignum myrti humidi. (Rhazes und viele andere.)

Die medikamentösen Kaustika teilt er ein in:

I. vesicatoria (Kanthariden, Senf, Pfeffer, Feigenbrei);
II. cathaeretica (Salzlake, Alaun, Bryonia);
III. septica (Auripigment, Realgar, kristallischer Arsenik, Sublimat, Chrysocolla (Kupfergrün), Calx viva usw.).

Kaustika κατ' ἐξοχήν = chalcanthum (Kupfervitriol), calcitis (Kupferstein), mysy (Atramentstein), aerugo usw.

Wir haben hier die zur Zeit der Renaissance bekannten Kaustika etwas ausführlicher erörtert, weil dieselben in späteren Jahrhunderten bestimmt waren, bei der Therapie des Krebses eine große Rolle zu spielen (vgl. Bd. III_2 S. 89ff.).

Außer Paracelsus nun versuchten auch noch andere Forscher aus dieser Zeit an Stelle der Galen'schen Theorie andere Hypothesen zu setzen, so z. B.

Pieter von Foreest (1522—1597, der niederländische Hippokrates genannt), der behauptete, daß die Tumores praeter naturam aus entzündlichen Prozessen des Blutes entstehen[6]). Foreest teilte die „Tumores praeter naturam" ein (Bd. IV, Lib. I—V) in: sanguinii, biliosi, pitiotosi, melancholici und mixti seu compositi.

Zu den Tumores biliosi (Bd. IV, Lib. IV) gehört der Zirrhus bzw. Cancer. Ferner gehören zu dieser Gruppe die Elephantiasis, Lepra, Psora, Skabies, Varices, Polypi, Verrucae usw. (vgl. auch Bd. II, S. 561; Bd. IV, S. 11).

---

[1]) De Praxi medica admiranda, Lib. I, Observ. 124.

[2]) Vgl. darüber die Ansicht Sennert's S. 50 und Nicol. Tulpius S. 52.

[3]) Vgl. S. 53.

[4]) Lib. II, Ep. 20, Hist. 29. (Vgl. auch Bd. III_2, S. 167.)

[5]) (1567—1631) Thomae Fieni Antverpiani (Thomas Feyens) in Academia Lovaniensi Medicinae Professoris Primarii. De canteriis. Libri quinque Lovani 1598, kl. 8°, 258 S. (Vgl. auch Bd. III_2, S. 91.)

[6]) Domini Petri Foresti Alkmariani Medicinae Doctoris etc. Observationum et Curationum Medicinalium opera omnia, quatuor Tomis digesta. Rothomagi 1653. Fol., Bd. I 602 S.; Bd. II 435 S.; Bd. III 583 S.; Bd. IV 379 S.

Derselben Anschauung huldigte auch

Jacob Ruff (gestorben 1558 in Zürich) in seiner Schrift „Libellus de tumoribus quibusdam phlegmaticis non naturalibus 1556" (mit Illustrationen).

Der Kampf gegen die Galen'sche Lehre hatte nun begonnen, und wir sehen, wie sich viele der Lehre des Paracelsus anschlossen, andere hielten an der Galen'schen Lehre fest, und wiederum andere suchten die alte und neue Lehre unter Benutzung der Chemie zu vereinigen. (Die sog. Eklektiker.)

Daneben aber wurden neue Theorien und Hypothesen aufgestellt, und soweit diese mannigfaltigen Systeme die Krebsfrage berühren, wenn sie auch diese nicht gefördert haben, müssen wir uns mit ihnen aus historischem Interesse beschäftigen.

Solch ein Spekulationssystem war z. B. das von

Johann Baptist van Helmont,

(1577—1644), Professor in Leyden (der Faust des 17. Jahrhunderts genannt), aufgestellte, ein System, das weder auf den Lehren des Galen, noch auf denen des Paracelsus beruhte. Der Archaeus (Sitz in Magen und Milz) mit seinen Haupt- und Unterarchaeis, die in den einzelnen Organen ihren Sitz haben, ist das geistige Wesen, von dem alle Erscheinungen ausgehen. Bei Ärger und Schreck wird der Archaeus irregeführt und schickt dann sein Ferment in die falschen Teile.

Auch bei dem Krebse spielt der Archaeus eine große Rolle. In Helmont's Schriften[1]) finden wir z. B. über die Entstehungsart des Mammakrebses[2]) folgendes:

„Ulcera mulieris compressionem aut contusionem patiantur et glandulae lactis effectrices conquasseutur. Dein statim Archaeus sensitionis organo isti insitus dolorem velut opinam pungentem concipit." Der Archaeus wird „furiosus", und es entsteht ein schmerzhafter Tumor. „Istud autem tuberculum est productum cancri in indagnatione feminati tam essentialiter cancri quam is, qui postea sanie diffluit foetidus."

Es entsteht kein Cancer, „nisi furor ille Archaei adfuerit".

An Stelle der atra bilis des Galen setzt Helmont seinen Archaeus, ebenso, wie er die „Pituita" des Galen bekämpft[3]): „Pituitam nullam in consortio quatuor humorum contineri."

Bemerkenswert ist neben dieser phantastischen Theorie bei Helmont nur die Trennung der Lepra vom Cancer, Krankheiten, die bis dahin häufig für identisch gehalten worden waren[4]). Als Unterscheidungsmerkmale führt Helmont folgendes an: „Cancer enim in carne est acutissimi doloris et continuae exesionis, Lepra vero est in carne indolens. Non video ergo, qualiter Lepra apud Galenicos cancer erit."

Seine Therapie war mehr diätetischer und psychischer Natur. Der Archaeus muß besänftigt werden. Helmont verwarf die Purgation und den Aderlaß, ebenso war er ein Gegner der Kaustika bei der Krebsbehandlung; denn der Archaeus läßt sich durch Korrosiva nicht töten.

---

[1]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Joannis Baptistae van Helmont Toparchae in Merode. Royenborch . . . opera omnia. Additis . . . Tractibus antehac non in lucem editis. Francofurti 1682. 2 Bde., 4°. Bd. I 765 S.; Bd. II 275 S.

[2]) Bd. I, S. 517.

[3]) Bd. II, S. 200.

[4]) Bd. II, S. 200.



II.

Die Lymphtheorie.

(Ende des 17. und 18. Jahrhunderts.)



Vollständiger Umsturz der Galen'schen Theorie.

Wir haben eben erörtert, wie einzelne Vorstöße von seiten verschiedener, hervorragender Männer unternommen worden sind, um die Galenschen Lehren, speziell auch die Theorie von der „atra bilis", als Ursache der Krebserkrankung, umzustoßen. Einen dauernden Erfolg hatten bisher diese Bemühungen nicht aufzuweisen.

Erst um die Mitte des 17. Jahrhunderts konnte man sich vom Autoritätsglauben befreien, und zwar durch die Arbeiten zweier Geistesheroen —

Bacon von Verulam's und René Descartes.

Ersterer (1560—1628) in England wirkend, ist der Begründer der „Induktiven Methode" in der Forschung, der großes Gewicht auf genaue Kasuistik und auf das Studium der vergleichenden und pathologischen Anatomie legte. Die genaue Beobachtung und Beschreibung der Naturvorgänge, die Erforschung ihrer Ursachen und die richtige Deutung des Beobachteten waren ihm Hauptzweck. Sein Prinzip gipfelte in dem Ausspruch: „Wissen ist Macht".

Descartes (1590 bis 1650), in Frankreich wirkend, huldigte mehr der idealistischen Richtung, er ist der Vater der neueren Philosophie und verwendete in scharfsinniger Weise mathematisch-physikalische Kenntnisse für die physiologischen und pathologischen Probleme, er ist der Begründer der iatrophysischen und iatrochemischen Systeme. „Cogito ergo sum" war die Quintessenz seiner Forschungen.

Vier, anatomisch und physiologisch äußerst wichtige Entdeckungen aus dieser Zeit gaben außerdem der Galen'schen Theorie den letzten Stoß:

Die Entdeckung der Chylusgefäße durch Aselli im Jahre 1622, des Blutkreislaufs von W. Harvey (1628), der Einmündung der Chylusgefäße in den Ductus thoracicus, die der erst 21 Jahre alte Schwede Olaf Rudbeck[1]) im April 1652 demonstrierte, und die Entdeckung der roten Blutkörperchen im Jahre 1661 durch Malpighi[2]). Letzterer bediente sich des zusammengesetzten Mikroskops, das schon im Jahre 1592 von Hans und Zacharias Janssen in Middelberg konstruiert worden war.

Für die Lehre von der Krebskrankheit war besonders die **Lymphtheorie** von Descartes von weittragendster Bedeutung. Fast 150

---

[1]) (Geboren in Arosen in Westmänland, später Professor in Upsala.) Disput. de circulatione sanguinis. Arosiae 1653; Nova exercitatio anatomica exhibens ductus hepatis aquosos et vasa glandularum serosa. Arosiae 1653.

[2]) Wie wir später sehen werden, soll nach den Angaben John Hunter's Malpighi erst im Jahre 1668 die roten Blutkörperchen gesehen und für Fettkügelchen gehalten haben; erst Leeuwenhoek gab ihnen am 15. August 1673 die richtige Deutung.

Jahre lang standen alle Autoren, die sich mit der Krebskrankheit beschäftigten, unter dem Bann seiner Lehre, und alle Forschungen waren darauf gerichtet, die Natur dieser Lymphe zu enträtseln.

In folgendem wollen wir nun untersuchen, welche Fortschritte in der Krebslehre wir dieser sogenannten

„Cartesianischen Schule"

zu verdanken haben.

Die schwarze Galle des Galen fand man nirgends, wohl aber überall die Lymphe; man nahm also an, daß die extravasierte Lymphe durch irgendeinen Vorgang koaguliert und erhärtet, dann bildet sich der Squirrhe, der gutartig ist; wenn die Lymphe aber gärt oder sauer wird, oder sonst eine Schärfe enthält, dann entwickelt sich der bösartige Cancer. Die Bösartigkeit hängt also von der Beschaffenheit der Lymphe, von ihrer Dichtigkeit, Fermentation, Alkaleszenz, Schärfe usw. ab; die pathologische Anatomie spielte bei dieser Theorie gar keine Rolle.

Man machte nun mit der Lymphe die verschiedenartigsten Experimente, man koagulierte sie durch Hitze und erhielt beim Kochen Schaumbildung, und da auch die gekochten Geschwülste Schaum entwickelten, so war man sich über den lymphatischen Ursprung derselben einig, ohne direkte Beweise für diese Behauptung erbracht zu haben.

Man hatte sich auf diese Weise ein einheitliches Prinzip für die Entstehung aller Tumoren geschaffen, aber trotzdem waren die Praktiker, die den Unterschied zwischen malignen und benignen Tumoren sahen, von dieser Theorie nicht befriedigt, und so griff man dann später, wie wir sehen werden, zur Hypothese von der Degeneration der Lymphe.

Eine große Zahl von hervorragenden Männern, wie z. B. Lapeyronie, Quesnay[1]), Pelletan u. a. beschäftigten sich mit dieser Theorie und waren Anhänger derselben. In Frankreich waren die hervorragendsten Vertreter dieser Theorie, zugleich auch damals die bedeutendsten Mitglieder der Académie de Chirurgie:

Jean Louis Petit, der erste Direktor der Akademie (1674 bis 1750) und

Antoine Louis (1723—1792), der ständige Sekretär derselben; beide Männer waren außerordentlich tüchtige Chirurgen.

Jean Louis Petit[2]) beschäftigte sich viel mit der Operation des Mammakarzinoms und befürwortete hauptsächlich die gründliche Ausräumung der Achselhöhle.

In seinen „Remarques sur l'Exstirpation du Cancer"[3]) erinnert er daran „bien examiner les environs du cancer, pour ne point oublier les glandes, qui peuvent être alterées".

In bezug auf die Ablösung des Pectoralis major äußert er sich folgendermaßen:

„il n'y faut pas laisser du tissu cellulaire, car ce tissu est quelquefois imbu d'une lymphe alterée, aussi bien que la membrane du muscle pectoral."

Antoine Louis beschäftigte sich mehr mit der Natur des Krebses: er hat seine Ansichten nicht in einer größeren, zusammenhängenden

[1]) Les vices des tumeurs, 1743.
[2]) Benutzt wurden von mir: Oeuvres complètes (Limoges 1837). 882 S. Gr. 8.
[3]) § VII, S. 438. Vgl. auch Bd. II, S. 1100; Bd. IV, S. 13 und 275.

Arbeit[1]) niedergelegt, sondern zerstreut in Wörterbüchern und Memoiren der königl. Akademie darüber berichtet.

Ein Beobachter (Dufouart) kochte einen Tumor und erhielt eine geleeartige Masse. Dies machte sich Louis zunutze, indem er eine gelatinöse und albuminöse Lymphe unterschied. Aus ersterer entstehen, nach Louis, z. B. die Kröpfe, aus letzterer der Squirrh.

A. Louis äußert sich darüber folgendermaßen[2]): „Les écrouelles sont formées par la lymphe gélatineuse. Elles ne dégenèrent pas en cancer, ce qui prouve bien, que leur matière est d'une autre nature que celle, qui forme les squirrhes. Les tumeurs de ce dernier genre sont produites par lymphe albumineuse, qui est susceptible d'un mouvement spontané (fermentation) par lequel elle devient alcaline et très corrosive."

Einen außerordentlich wichtigen Fortschritt in der Geschwulstlehre haben wir zu dieser Zeit besonders Astruc (vgl. S. 63), dessen Forschungen wir noch an anderer Stelle erörtern werden, zu verdanken, nämlich die Absonderung der Zysten, als einer besonderen Gattung von Geschwülsten, eine Ansicht, der sich auch Louis[3]) anschließt: „le kyste est formé par la substance préexistante de la partie. La membrane, qui fait cette poche, n'est pas nouvellement formée, comme on pourrait le déduire de la théorie de quelques auteurs sur cette maladie."

Man kam also zu der wichtigen Erkenntnis, daß gewisse Tumoren, die bisher als „contra naturam" galten, aus gleichem Gewebe bestehen[4]).

Außerdem verfaßte Louis noch die Abhandlung: „Sur les Tumeurs fongeuses de la Dure mère"[5]). Diese Tumoren hielt er für sarkomatöser Natur; ferner existiert von ihm eine Arbeit über den Krebs des Auges[6]). Aber die pathologische Anatomie war auch für Louis in ein undurchdringliches Dunkel gehüllt.

Als eine der umfassendsten Arbeiten aus dieser Zeit, in der sowohl die Ansichten der angesehensten Mitglieder der königl. Akademie zur Geltung kamen, als auch eigene Beobachtung und scharfsinnige Kritik in besonders auffallender Weise sich bemerkbar machten, ist die in den Mémoires de l'Académie Royale de Chirurgie[7]) im Jahre 1757 veröffentlichte Zusammenstellung von Henri François Le Dran[8]) zu betrachten.

Obwohl im großen und ganzen ein Anhänger der Lymptheorie des Krebses, weichen seine Ansichten doch so vielfach von den seiner Zeit herrschenden ab, daß wir uns etwas genauer mit dem Inhalt dieses Artikels beschäftigen müssen.

Die Arbeit ist in 4 Abschnitte eingeteilt:

---

[1]) Nur in der Abhandlung, die mir nicht zugänglich war, „Observations et Remarques sur les Effets du virus cancéreux", Paris 1749 (nach Köhler 1747 erschienen), gibt er eine zusammenhängende Darstellung.

[2]) Dict. de Chirurgie. Art. „Écrouelles". Paris 1772.

[3]) ibidem. Art. „Enkysté".

[4]) Das Lipom wurde schon von Celsus (vgl. S. 8) und späterhin, im Jahre 1709, von Littré von den Tumoren getrennt; vorgelegt der Académie des sciences 1704 (Sur une tumeur graisseuse de la cuisse) und 1709 (sur le Lipôme).

[5]) Mém. de l'Académie royale de Chirurgie, Bd. V, 1774 (S. 1—57). Vgl. auch Bd. IV, S. 688.

[6]) ibidem.

[7]) T. IV, Paris 1757 (nicht T. III, wie die meisten Autoren, z. B. Bougard, Alberts u. a. angeben!).

[8]) Nicht Ledran, wie die meisten Autoren schreiben. 1685 geboren, als Sohn eines gleichfalls sehr berühmten Chirurgen am Hôpital Saint Côme, Paris; ständiger Korrespondenz-Sekretär der Akademie, gestorben 1770.

1. Cancer der Haut,
2. Cancer der Mamma,
3. Cancer, „qui se forme par le reflux des évacuations menstruelles“, zur Zeit der Menopause und
4. des Cancers „produits par le vice de la lymphe“.

Le Dran ist einer der ersten, der auf den lokalen Beginn des Krebses, besonders bei dem Haut- und Drüsenkrebs aufmerksam machte. „Le Cancer commence par l'engorgement d'un ou de plusieurs grains glanduleux, qui peu à peu se transforment en une substance compacte et dure, laquelle cependant est pénétrée par les liqueurs, qui y sont apportées par les vaisseaux.“

Nachdem Le Dran beim Haut- resp. Gesichtskrebs, den er gleichfalls als „Noli me tangere“ bezeichnet, die Ursachen (Temperatureinflüsse, Irritationen usw.) der Entstehung geschildert hatte, suchte er durch die Therapie nachzuweisen, daß diese Art des Krebses nur lokal sein kann, da er durch gute Kaustika vollständig heilbar sei.

Er operierte gut und ausgiebig, z. B. Unterlippenkarzinome, und zwar mit glücklichem Erfolg. Allein, sagte er, es gibt auch Krebse „par un vice intérieur“[1]). „Cela ne se connoît presque toujours que par le retour de la maladie, qui reparoît en un autre endroit que celui qui avoît été attaqué le premier“, und diese Fälle wären für die Therapie aussichtslos.

Das Mammakarzinom entsteht, nach Le Dran, auch meistens durch ein „vice intérieur“, und obwohl er, selbst im vorgeschrittenen Stadium, die Operation und Ausräumung der Achselhöhle vornahm, erlebte er doch so viel Rezidive, daß er in operativer Beziehung schließlich sehr pessimistisch wurde.

Die Schwellung der Lymphdrüsen in der Achselhöhle, und die von diesen ausgehenden Rezidive erklärte er sich folgendermaßen:

„Je sais, que la lymphe viciée peut s'y être arrêtée sans repasser dans le sang“; aber, wenn unglücklicherweise ein Tropfen von dieser fehlerhaften Lymphe in die Körperflüssigkeit gelangt, dann kann die ganze Lymphe verdorben werden.

In der 3. Gruppe von Krebsen „de cause interne“, behandelt er besonders den Uteruskrebs, bei dessen Entstehung ein Dérangement der Menstruation ein sehr wichtiger Faktor sei[2]).

Über die Ätiologie der 4. Gruppe, weshalb die „Liqueurs“ an einer Stelle stocken, ist Le Dran nicht in der Lage, Aufklärung zu geben.

Le Dran hat auch viele Sektionen gemacht und dabei Karzinome des Magens, Rektums usw. beobachtet, zog aber diese inneren Karzinome nicht in den Bereich seiner Betrachtungen; er sucht nur zum Schluß den Nachweis zu führen, daß vieles, was man bis dahin als Cancer beschrieben hätte, kein Cancer gewesen wäre, und daß man bei der Beurteilung vieler Fälle, besonders in therapeutischer Beziehung, ganz besonders vorsichtig sein müsse.

Die Arbeit Le Dran's ist als eine für die damalige Zeit hervorragende zu nennen; obwohl im Banne der Lymphtheorie, ist ihm doch der große

[1]) S. 18 (l. c.).

[2]) Dabei ist rühmend hervorzuheben, daß Le Dran seine Patientinnen gynäkologisch selbst untersuchte und nicht durch eine Hebamme untersuchen ließ, wie es z. B. vielfach bei deutschen Ärzten der Fall war, die sich von dieser Frau erst über Beschaffenheit und Lage des Uterus berichten ließen und danach ihre Anordnungen trafen.

Fortschritt zu verdanken, daß er den lokalen Charakter einiger Hautkrebse nachgewiesen hat.

Große Verdienste um die Lehre von den Geschwülsten hat sich auch

Johann Astruc[1])

erworben. Auch er ist zum großen Teil Anhänger der Cartesianischen Lymphtheorie und hat ein größeres Werk[2]) über Geschwülste geschrieben.

Im I. Band werden Phlegmone, Abszeß, Erysipel, Panaritium, Bubonen usw. abgehandelt.

Im Bd. II (S. 1—26) spricht Astruc vom Zirrhus, der langsam entsteht, besonders in solchen Organen, die einen dicken Humor absondern (drüsige Organe!). Auch Astruc behält die althergebrachte Einteilung in Scirrhus legitimus, illegitimus, phlegmonodes, oedemat. und cancerosus bei.

„Der Scirrhus wird nicht durch das Blut, sondern durch die Lymphe hervorgerufen, oder er wird von verschiedenen abzusondernden und auszuführenden Feuchtigkeiten, welche in verschiedenen visceribus abgesondert werden, erzeugt.“ Der Scirrhus hat 5 Kennzeichen: Er ist hart, gibt dem Druck wenig nach, ist schmerzlos, die bedeckende Haut ist unverändert, er hat keine Hitze und entwickelt sich langsam.

Astruc unterscheidet daher einen lymphatischen Scirrhus und einen Scirrhus von abzusondernden Feuchtigkeiten. Wie üblich, wird angenommen, daß die Lymphe durch Trägheit, psychische Depression usw. verdickt wird; als indirekte Ursachen werden Trauma, Skabies und Obstipation angeschuldigt.

Der echte Scirrhus*) zerteilt sich nicht und eitert auch nicht.

In Bd. II (S. 26—58) wird der Krebs abgehandelt. „Der Krebs ist ein, nach und nach, durch langsamen Fortgang schmerzhaft gewordener Scirrhus.“

Astruc unterscheidet einen gutartigen, bösartigen und schwammigen Krebs.

In bezug auf die Entstehung des Krebses hatte Astruc folgende Vorstellung:

„Die eingedickte Materie erhitzt sich, bläht sich auf (wie Gips, der in Wasser gelegt wird), — durch eine Art „Federkraft“ wird der Scirrhus zum Krebs.“

Den echten Krebs hält Astruc für unheilbar. Um nachzuweisen, daß im Krebs keine scharfen Materien vorhanden seien, stellte Astruc folgendes, naive Experiment an:

Er zerschnitt eine krebsige Mamma, gab sie in eine Retorte auf einen Sandboden und sammelte alle Salze, ebenso machte er es bei einem gleich schweren Stück Rindfleisch.

---

[1]) Geboren 1684 zu Sauve in Languedoc, 1703 in Montpellier zum Doktor promoviert, 1728 Lehrer der Anatomie in Paris, 1729 Leibarzt des Königs von Polen, gestorben 1776.

[2]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Johann Astrucs, Sr. Kgl. Majestät in Pohlen, August des anderen und Ihro Durchlaucht des Herzogs von Orleans wirklichen Leibmedici. Abhandlung von Geschwülsten und Geschwüren nebst zween Briefen. Aus dem Französischen von G. L. Rumpelt. Dresden und Warschau 1761. 2 Oktavbände, Bd. I, 394 S., Bd. II, 345 S. und die Ausgabe von Rumpelt und E. B. G. Hebenstreit. Dresden und Leipzig 1790. 2 Bände (Über den Krebs, Bd. I, S. 1).

*) Die Bezeichnung Scirrhus stammt, nach Astruc, von dem Griechischen „Σκίῤῥος“ her, gleichbedeutend mit Marmor, um die Härte der Geschwulst auszudrücken.

Bei beiden Experimenten fand er keinen Unterschied in bezug auf die Salzgewinnung, folglich enthält der Krebs nach seiner Ansicht keine scharfe Materie.

Die eigentlichen Verdienste dieses Forschers bestehen aber darin, daß er 1. die Zysten, die bis dahin als Hydatiden, resp. Cancer beschrieben wurden, als solche aus der Gruppe der Tumoren trennte und nachwies, daß sie durch Erweiterung der Lymphvenen entstehen[1]) und 2., daß er eine verhältnismäßig gutartige Krebsform der Mamma beschrieb, die mit der späteren Paget'schen Krankheit fast identisch ist.

In seiner Schrift „Traite des Maladies des Femmes"[2]), Paris 1761 bis 1765 (6 Bände, deutsche Übersetzung in drei Bänden in Dresden, 1768 bis 1776 erschienen), T. VI, cap. 7, beschreibt er eine Entzündung der Areola mit stinkendem Ausfluß, Bildung von Buchten und Fisteln.

„Mais quelquefois l'ulcère s'étend rouge peu à peu la base du mamelon et finit par prendre tous les caractères d'un ulcère cancéreux, qui ne peut guérir, que par l'exstirpation."

Astruc sah diese Krankheit nur bei „femmes mal reglées ou déjà dérangées".

Während man in Frankreich noch überall in bezug auf die Entstehung des Krebses bis tief ins 18. Jahrhundert hinein an der Cartesianischen Lehre festhielt, war indessen von Italien aus durch

G. B. Morgagni

(1682—1772) die wissenschaftliche Basis zur Begründung der pathologischen Anatomie gelegt worden.

Morgagni[3]) und Josef Lieutaud[4]) (1703—80) waren diejenigen Autoren, die sich hauptsächlich mit den bisher vernachlässigten Krebsen der inneren Organe beschäftigten, und genaue klinische Beschreibungen des Verlaufs und des Sektionsergebnisses in ihren Werken veröffentlichten.

So beschreibt z. B. Morgagni das Aneurysma des Valsalva und trennt es von den als Karzinom bezeichneten Tumoren, ebenso sondert er die Zysten, Struma, Gummata, Exostosen, Lipome aus (letztere waren schon 1704 von Littré vom Krebs unterschieden worden. Vgl. S. 61 Anm.) und begründet ihre Selbständigkeit durch genaue pathologisch-anatomische Untersuchung. Auch Tumoren der männlichen Brustdrüse werden von Morgagni als Beobachtung von Bidloo (de exercit. anat. chir. V) angeführt. (Vgl. auch die schon älteren Beobachtungen von Arcaeus S. 53).

Eine Absonderung einzelner Tumoren von den Krebsen nahm auch Lieutaud vor.

Morgagni beschrieb ferner den Nasenkrebs als Polyp, den Lungenkrebs und eine Form von Krebs, die man nur als akute Miliarkarzinose

[1]) Bd. I, S. 387. Vgl. auch S. 61.

[2]) Vgl. auch Artikel „Cancer" von Bayle und Cayol im Dict. des Sc. méd., T. III, Paris 1812.

[3]) Benutzt wurden von mir von Morgagni's Werken folgende Ausgaben: 1. Jo Baptistae Morgagni. — Nobilis Foroliviensis. Opera omnia in quinque Tomos divisa 1765 (Venetiis). 2. De Sedibus et causis morborum per anatomen indigatis. Libri quinque 1761 (Curavit Justus Radius, Leipzig). Bd. V, Epist. 50 (De tumoribus) enthält das meiste über Krebs.

[4]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Synopsis Universae Praxeos medicae. 2 Bde., 964 S. gr. 8°. Auctore Josepho Lieutaud. Primario Stirpis Regiae Medico. Amstelodami 1755. Besonders Bd. I, S. 104, 301 u. 475.

auffassen kann. Es handelte sich um eine Patientin, der Valsalva das Bein wegen Karzinom amputiert hatte, und die dann schnell, unter starken Fiebererscheinungen und Parotismetastasen starb. Bei der Sektion fanden sich im Schädel viel Eiter und mannigfaltige Geschwülste. Über zwei ähnliche Fälle berichtet Morgagni noch an derselben Stelle. Wir werden späterhin bei der Erörterung des Krebses der einzelnen Organe noch auf die Leistungen des Morgagni zurückkommen. (Vgl. Bd. II, S. 114. 132, 150 und an vielen anderen Stellen, Bd. IV, S. 19, 139, 586, 686.)

An dieser Stelle, an der wir hauptsächlich die allgemeinen Theorien zu erörtern haben, ist es von wesentlicher Bedeutung, daß von Morgagni zuerst der Kampf gegen die Cartesianische Lymphtheorie begonnen wurde. Morgagni zeigte, daß man sich auf dem Holzwege befände; aber, wie sollte man aus diesem Dilemma herauskommen, da man zurzeit nichts Besseres zur Hand hatte, was die sog. koagulierbare Lymphe bei der Entstehung des Krebses ersetzen könnte?

Da stellte im Jahre 1773 die

Akademie von Lyon

die Preisfrage auf:

„Qu'est-ce que le Cancer?"

Die Lösung dieser Aufgabe durch Peyrilhe bedeutet einen gewissen Abschluß in der Krebsfrage.

Wir müssen auf diese preisgekrönte Arbeit[1]) des

Bernard Peyrilhe[2])

etwas näher eingehen.

Obwohl es sich nur um eine Doktorarbeit handelte, und obwohl dem Verfasser praktische Erfahrungen nicht zur Seite standen, hat er doch die ganze Frage in so genialer Art behandelt, daß sein Werk für die Krebsfrage einen dauernden Wert behalten wird.

Das Resultat seiner Forschung ist zwar ein betrübendes und gipfelt in dem Ausspruch: „Cette maladie est aussi difficile à définir, qu'à guérir", — er zeigt aber in wissenschaftlicher Weise den Weg, wie man das Problem am besten, wenn auch nicht zur Lösung, so doch dem Verständnis näher bringen könnte. Peyrilhe zeigte, daß man auf dem bisherigen Weg nicht weiter kommen könne und suchte neue Wege anzubahnen zur Erforschung:

1. Der Ursachen des Krebsgiftes,
2. zur Bestimmung dessen Natur,
3. der Art seiner Wirkung,
4. der besten Heilmethode,

Aufgaben, die auch die heutige Pathologie stellt, die aber auch heute noch nicht vollständig beantwortet werden können.

Peyrilhe war der erste, der die einheitliche Natur aller Krebskrankheiten erkannte und sich gegen die vielen Einteilungen aussprach; er behauptete zum ersten Male, daß Zirrhus und Cancer identisch wären, während man bis zu seiner Zeit bekanntlich einen vollkommenen und un-

[1]) Diese Arbeit erschien zuerst in lateinischer Sprache: Dissertatio academica de Cancro, quam duplici praemio donavit illustris Academia Scientiarum etc. Lugdunensis in Conventu publico habito die octava. X. bris. Anno 1773. Antverpiae 1775 (92 S.). Ich benutzte die französische Ausgabe von Dr. Mathey. Paris 1776.

[2]) Geboren 1735 in Perpignan, 1780 Professor der Chemie an der École de santé in Paris, 1804 in seiner Vaterstadt gestorben, schrieb auch ein brauchbares Lehrbuch der Geschichte der Chirurgie.

vollkommenen Zirrhus, einen lymphatischen und blutigen Cancer, einen okkulten und offenen usw. unterschieden hatte.

Dann beschreibt er klinisch die Entstehung des Cancers und unterscheidet dabei zwei Stadien:

1. Stadium: Bildung eines harten, schmerzlosen Tumors,

2. Stadium: Der Tumor wird durch schlechte Behandlung, oder durch Trauma schmerzhaft, höckerig, und die Umgebung entzündet sich. Während des Wachstums erweichen einige Partien, die Haut darüber entzündet sich, und es entsteht ein Cancergeschwür, dessen Ränder hart und eingebogen (renversés) sind; das Geschwür sezerniert eine scharf riechende Flüssigkeit, welche alles verzehrt („dévore tout qu'il rencontre!").

Der Sitz des Krebses ist in den Drüsen und in jedem Organ, „formé d'un tissu cellulaire" (S. 13).

Die materielle Ursache der Krebsbildung aber beruht in der Lymphe, und hier ist auch Peyrilhe Anhänger der Cartesianischen Schule; die Lymphe steht mit den Drüsen und mit dem Zellgewebe in fortwährendem Konnex.

Die Lymphe wird verändert durch psychische Erregungen, durch luxuriöses Leben, die Lymphe verdickt sich, staut sich an den Wänden, und so kann auf mechanischem Wege überall dort, wo selbst die kleinsten Lymphkanälchen hinkommen, ein Cancer entstehen.

Aber, weshalb wird nun die unschuldige Lymphe plötzlich Ursache zu der bösartigen Krankheit? Das mechanische Moment ist, nach Peyrilhe, keine ausreichende Erklärung hierfür; es muß noch ein spezifisches Krebsvirus geben! („Matière ichoreuse, ou le virus naît dans le sein même du Cancer, elle est le produit de sa dégénération!")

Peyrilhe suchte nun dieses Krebsvirus klinisch und experimentell zu ergründen und kam zu dem Ergebnis, daß die Lymphe durch die Verhinderung des Zu- und Abflusses faulig wird; nur feuchte Substanzen faulen: solange also der Tumor hart und trocken bleibt, ist er verhältnismäßig gutartig. Sobald aber durch Feuchtigkeit Bewegung in die starren Krebsmassen kommt, gibt es kein Halten mehr, die Atome zerstören sich gegenseitig, es entsteht „la matière alkalescente volatile de Gaubius"*), die den Körper vergiftet.

Nach Peyrilhe ist also der Beginn des Cancers lokal, und erst später kommt die „Diathèse cancéreuse" zur Geltung.

Viel Schwierigkeit bereitete Peyrilhe auch der Eiterprozeß; die äußere Luft allein kann denselben nicht hervorrufen, es muß auch noch ein inneres Agens vorhanden sein! Pathologisch-anatomisch unterscheidet er bei dem Cancer ein Stadium der Schleimbildung (Kolloid?) und ein Eiterstadium, sobald Luft eindringt, und das Stadium der Jauchung.

Das letzte Stadium ist für die Infektion am gefährlichsten, da das Virus inhaliert werden kann.

Peyrilhe ist kein Anhänger der Hereditätslehre bei der Krebskrankheit. Das hypothetische Virus an und für sich wird nicht vererbt, höchstens die Disposition zum Cancer.

Prognostisch wichtig ist der Umstand, ob der Schmerz vom Tumor selbst, oder durch Irradiation von der Umgebung herrührt.

In letzterem Falle ist die Prognose ungünstig. Um dies zu entscheiden,

*) Hieronymus David Gaubius (1705—1780) aus Heidelberg, Professor in Leyden, Verfechter der Theorie, daß der Organismus von zwei wesentlichen Kräften beherrscht wird, nämlich von der Reizbarkeit und der Seele. (Institutiones pathologiae medicinalis Lugdun. Batavor. 1758.)

legte Peyrilhe ein Vesikans unterhalb des Tumors; bleibt der Schmerz, dann kommt er aus der Tumormasse, sonst aus der Umgebung.

Einen wichtigen Abschnitt bilden die von Peyrilhe angestellten Experimente zur Erforschung des Krebsvirus.

Bisher beschränkte man sich auf die chemische Untersuchung der Tumormassen selbst, man kochte den Tumor und fand, daß seine Dämpfe alkalinisch rochen[1]).

Peyrilhe war nun der erste Autor, der mittels Tierexperimente das Problem zu lösen suchte. Aber solche Experimente waren zu der damaligen Zeit mit den größten Schwierigkeiten verbunden; Laboratorien gab es nicht.

Über das in seiner Wohnung vorgenommene Tierexperiment berichtet Peyrilhe folgendes:

Er brachte einem Hunde eine Wunde auf dem Rücken bei und injizierte mittels einer Spritze recht viel Krebsflüssigkeit, die aus einem Mammakarzinom herrührte. Dann verschloß er die Wunde mit einem Pflaster. Es entstand eine Entzündung und nach drei Tagen ein kraterförmiges Geschwür. Da der Hund jedoch sehr heulte, und die Wirtschafterin des Peyrilhe es nicht mehr mit anhören konnte, so ertränkte sie den Hund, und Peyrilhe konnte das Resultat seines interessanten Experiments nicht weiter verfolgen.

Für die Diagnose des Krebses sehr wichtig waren in damaliger Zeit die sog. „Racines du Cancer".

Die falschen Wurzeln, d. h. die mit Venenblut prall gefüllten Gefäße in der Umgebung des Tumors, waren schon den Alten bekannt; bei den echten Wurzeln, die zuerst Claude Deshais Gendron[2]) beschrieb, handelt es sich um: „Filamens durs, blancs et denses s'étendre du Cancer aux parties voisines."

Diese echten Wurzeln sind es hauptsächlich, welche die Rezidive des Cancers verursachen.

Das bei Cancer häufig beobachtete Fieber hält Peyrilhe für ein Resorptionsfieber, bedingt durch Eindringen des kanzerösen Virus in die Körpersäfte.

Bei der Behandlung des Cancers rät Peyrilhe zur Operation, und zwar bei Mammakarzinom zur radikalen, besonders zur Entfernung der krebsigen Achseldrüsen und selbst des M. pectoralis major.

Dann benutzte Peyrilhe aber als ein neues Mittel, mit dem er ausgezeichnete Erfolge erzielt haben will, — besonders bei ausgedehntem Gesichts- und Nasenkrebs, — die damals eben erst entdeckte Kohlensäure, und zwar in statu nascendi.

Peyrilhe ging von der Idee aus, den Cancer mit einem kräftigen Antiseptikum zu behandeln und fand als solches die Kohlensäure, „Le gas sylvestre", außerordentlich wirksam.

Er erzeugte diese auf folgende Weise:

Aus einem irdenen Topfe, den er mit Weinhefeasche (cendres gravelées) und etwas Wasser und Kampfer füllte, führte er mittels Papiertrichter die Dämpfe direkt auf das Karzinom, ½ und 1 Stunde lang, und fast täglich. (Auch aus Essig und Salpeter konnte Peyrilhe Kohlensäure erzeugen.)

---

[1]) Vgl. auch Practical Observations on Cancers and disorders of the Breast von Richard Guy. London 1762 (173 S. 8⁰).

[2]) Recherches sur la nature et la guérison des Cancers, Paris 1700. (Cap. 3, p. 25.)

Bei Reichen durfte Peyrilhe, wie er selbst mitteilte, diese neue Methode nicht anwenden, und in Hospitälern wurde es ihm auch nicht gestattet; so blieb ihm nur eine alte Bettlerin mit ausgedehntem Gesichtskrebs zur Verfügung, und Peyrilhe, der ein sehr guter und kritischer Beobachter war, behauptete, daß die Jauchung aufgehört hätte, daß der Tumor sich verkleinerte und das Allgemeinbefinden sich gebessert hätte. Vollständige Heilung erzielte er nicht, da der Patientin die Kur zu lange dauerte, und Charlatane, denen damals Krebskranke in großer Zahl in die Hände fielen, ihr schnelle und sichere Heilung versprachen.

Auf demselben Prinzip, d. h. Bildung von Kohlensäure in statu nascendi, beruht auch die Wirkung der Mohrrübe (Carotte des jardins) bei offenen Krebsschäden.

Peyrilhe beobachtete hierbei eine weinige Gärung; dasselbe Gas entwickelt sich auch, wenn man gepulverte Kinkina auf jauchende Wunden tut.

Auch die innerliche Anwendung der Kohlensäure bei Krebskranken hält Peyrilhe für nützlich; er verordnete deshalb vielfach Cidre, Bier und Gerstenabkochung mit Cremor tartari*).

Die interessante Arbeit Peyrilhe's bildet einen gewissen Abschluß in der Krebsfrage, besonders in Frankreich. Wenn auch das Resultat der Forschung kein erfreuliches zu nennen war, so ist doch durch Peyrilhe das Problem der Forschung vertieft worden; — allein das Cartesianische Joch hat auch er nicht abschütteln können.

Sehen wir nun, welche Fortschritte unter dem Einfluß der Cartesianischen Lymphtheorie in anderen Ländern in bezug auf die Krebsfrage zu verzeichnen sind.

In Leyden wirkte um diese Zeit einer der berühmtesten Ärzte, vielleicht der berühmteste Arzt von ganz Europa, während des 17. und 18. Jahrhunderts

Hermann Boerhaave,

geboren 1668, gestorben 1738.

Boerhaave versuchte gleichfalls den Autoritätenglauben zu zerstören. Sein Vorbild war Hippokrates! Die Beobachtung der Natur und die Einfachheit in der Verordnung, zu einer Zeit, wo komplizierte Heilmethoden an der Tagesordnung waren, hoben ihn weit über seine Zeitgenossen[1]).

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Bedeutung eines Boerhaave für die Medizin zu schildern. Seine Auffassung in bezug auf die Krebslehre spricht jedoch dafür, daß auch er noch sehr in den Banden der Cartesianischen Lymphtheorie steckte, trotzdem er sich in einer Rede (1709)**), bei Antritt der Professur für Botanik in Leyden, als Nachfolger Hotton's, gegen die Cartesianer aussprach.

In seinen berühmten Aphorismen[2]) äußerte er sich über den Zirrhus folgendermaßen:

*) Vgl. auch über die Anwendung der Kohlensäure unsere Ausführungen in Bd. III_2, S. 204ff.; über die Karotten ibidem, S. 151ff.

[1]) Bekannt ist sein Ausspruch: Qualis cibus, talis chymus, qualis chymus, talis chylus, qualis chylus, talis sanguis, qualis sanguis, talis lympha, qualis lympha, talis caro.

**) De repurgatae medicinae simplicitate.

[2]) Benutzt wurde von mir die deutsche, bei Haude u. Spener in Berlin 1763 erschienene Ausgabe: H. Boerhaaven's kurtze Lehr Sätze von Erkenntnüß und Heilung der Krankheiten usw. (487 S. 8°). Vgl. auch über die Behandlung des Krebses durch Boerhaave, Bd. III_2, S. 11; Bd. IV, S. 16.

§ 484. „Scirrhus = Verhärtung der Drüsen wird von allen demjenigen verursachet, welches die Säffte in denen Drüsen zusammen treiben, verdicken und trocknen kann. — Besonders in den Drüsen, welche leicht zu verdickende Säffte haben (Auge, Nase, Mund, Brust usw.)."

§ 485. Ursachen des Scirrhus sind: Trauma, zu früh geheilte Geschwüre, Suppressio mensium, Unterdrückung von Hämorrhoidalblutungen, Sorgen usw.

§ 492 handelt vom Krebs: „Wenn die Verhärtung der Drüsen durchs Alter, Zunahme und Bewegung der benachbarten Theile so in Bewegung gesetzet wird, daß die benachbarten Gefäße an dem Rande der Verhärtung sich zu entzünden anfangen, wird sie übelartig und alsdann der Krebs."

Die Entzündung spielt überhaupt in der Pathologie des Boerhaave eine große Rolle; sie entsteht nach ihm durch Reibung des in den kleinsten Gefäßen infolge mechanischer Verletzung, oder Verstopfung, stockenden Blutes. Der Sitz der Entzündung ist daher, nach Boerhaave, entweder in den arteriellen Endigungen, oder in den Lymphgefäßen.

Wie üblich, unterscheidet auch Boerhaave den verborgenen Krebs (§ 494), „so lange die Geschwulst in den Häuten behalten bleibt" und den offenen, „wenn selbige durch die Materie zerfressen werden".

Die Behandlung (§ 501) beschränkt sich auf Ausschneiden mittels brennenden Eisens; Ätzungen meidet er. Aber radikal muß der Krebs entfernt werden; denn (§ 504): „Wenn der Krebs nicht mit Wurtzel und Saamen gänztlich kann weggenommen werden, wird er übelartiger, gehet in die innerlichen Teile und machet neue Krebse."

Wenn Boerhaave in bezug auf die Krebslehre selbst auch nichts Besonderes geleistet hat, so gebührt ihm doch das Verdienst, daß er den Begriff Tumor einschränkte und unter einem solchen nur eine Neubildung von Geweben verstanden wissen wollte; auch beseitigte er die bisher übliche Gruppe der „Tumores contra naturam" und trennte das Aneurysma vom Cancer!

Der etwa zu derselben Zeit lebende, berühmte Thomas Sydenham (geboren 1624, gestorben 1689) hat über den Krebs nichts veröffentlicht. Ich habe in keiner Ausgabe[1]), die ich daraufhin prüfte, auch nur eine Andeutung gefunden.

Die Lehre von der Krebskrankheit in Deutschland am Ende des 17. und während des ganzen 18. Jahrhunderts.

Während man in Frankreich zu dieser Zeit dem Studium der Krebskrankheit große Aufmerksamkeit schenkte, und das Problem durch die Arbeiten von A. Louis, Le Dran, Peyrilhe zu einem gewissen, wenn auch negativen Abschluß gebracht worden war, sah es in Deutschland mit dem ganzen Stand der Medizin überhaupt recht böse aus. Erst durch die Gründung der Universitäten Halle (1694) und Göttingen (1734) kam ein frischer Zug in das Studium der Medizin hinein.

[1]) Ausgabe von J. Kraft, Ulm 1838 (2 Bde., 370 u. 454 S.). Opera omnia ed. Kühn, 1817. Opera omnia ed. Greenhill, London 1844. Opera medica, Genevae 1757 (2 Bde., Bd. I, 721 S., Bd. II, 496 S.). Med. Werke übers. von Mastalir, Wien 1786 (2 Bde., 458 u. 706 S.).

Während in Frankreich das Cartesianische System alle Arbeiten, die dem Krebsstudium gewidmet waren, beherrschte, stand die deutsche Medizin unter dem Druck einer großen Zahl von Systemen, die jeden Fortschritt in der Krebsfrage hinderten.

Fast alle deutschen Forscher standen unter dem Einfluß des einen oder des anderen Systems, und wir müssen an dieser Stelle die bekanntesten Systeme in kurzen Umrissen erörtern, um die Arbeiten richtig beurteilen zu können, die aus dieser Zeit stammen.

Wir haben schon oben (S. 55) erörtert, welchen Einfluß das Helmont'sche System auf die Lehre von der Krebskrankheit gehabt hat. Auf den Irrtümern eines Helmont bauten die deutschen Mediziner weiter, und im Jahre 1660 stellte

Sylvius de la Boe[1])

sein System, auf dem Ferment und der Säure des Helmont beruhend, auf. Nach diesem System ist der menschliche Körper ein chemisches Laboratorium; alles dreht sich um Alkali und Säuren.

Die Gärung ist die Hauptursache aller Funktionen; die Bewegung des Blutes geschieht durch das Aufbrausen des Laugensalzes in der Leber und der Säure des Speichels. Alle Krankheiten entstehen durch übermäßige Schärfe, resp. Säuren, und infolge des Kampfes zwischen Alkali und Säuren wird der Mensch krank.

Dieses, auf roher, chemischer Grundlage basierte System beherrschte lange Zeit die Medizin, besonders in Deutschland.

Auch bei der Krebskrankheit spielte die Frage eine große Rolle, ob ein Alkali oder eine Säure die Ursache dieser Krankheit wäre, und die folgenden Bearbeiter des Krebsproblems versuchten vergeblich diese angebliche Hauptursache zu lösen.

Einer der Hauptvertreter dieses Sylvius'schen Systems in Deutschland war der große Gelehrte und ausgezeichnete Praktiker

Michael Ettmüller[2]).

In dem uns hinterlassenen, umfangreichen Werke[3]), welches allerdings zum großen Teil aus Vorlesungen besteht, die von seinen Schülern veröffentlicht wurden, spricht Ettmüller sich über den Krebs folgendermaßen aus:

„Scirrhus[4]) est tumor durus et indolens et loco immobilis natus ex Coagulatione aut sanguinis . . . oder aus chylus crudus et viscidus mit Blut vermischt.“

Wie ein Zirrhus entsteht, beschreibt Ettmüller folgendermaßen:

„Chylus viscidus transit per poros partium in specie viscerum haeret successive congeritur et coacervatur idque coagulatur in talem scirrhum auctore acido praeter naturali aut nimio aut fixo aut austero (säuerlich) aut alio simili modo vitiato.“

[1]) Geboren 1614, gestorben 1672 in Leyden (Entdecker der Fossa Sylvii!). Praxeos medicae idea nova, libri IV. Amsterdam 1674.

[2]) Geboren 1644 in Leipzig, 1681 Professor der Botanik, dann der Chirurgie daselbst, gestorben 1683.

[3]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Michaelis Ettmüller . . . Phil. et Med. D. Lipsiensi Prof. publ. . . . Opera omnia cum Praefatione D. Georgii Franci. Francofurti ad Moenum 1688. 3 Fol.-Bde. Bd. I, 718 Fol.-S., Bd. II. 628 Fol.-S., Bd. III, 270 Fol.-S.

[4]) Bd. I, S. 663.

Der „Cancer ulceratus[1]) est tumor plane singularis ac omnino sui generis!" Er beschreibt dann klinisch, wie aus einem harten Knötchen (Tuberkulum) sich allmählich der ulzerierte Cancer bildet.

Sitz: „Cereberrimae mammae et post mammas etiam loca glandulosa alia."

Den Krebs des Gesichts bezeichnet Ettmüller als „Noli me tangere".

Als indirekte Ursache sieht er, wie üblich, die Suppressio mensium et haemorrhoid. an.

Die direkte Causa aber ist ein „Acidum volatile insigniter corrosivum de natura quasi arsenicali."

Dieses Azidum bleibt so lange verborgen, bis es „Irritatione effervescit".

Der Cancer ist nach dieser Theorie deshalb auch heilbar. und zwar durch ein „Alkali sulphureum".

Der Cancer occultus, der dadurch entsteht, daß die Acria die Poren verstopfe, so daß der Chylus nicht heraus kann, ist durch Refrigerantia. wie Solanum, Cicuta und Stercus humanum (!), äußerlich angewendet, und innerlich durch Purgantien aus Helleborus heilbar.

Neben dem Sylvius'schen System war es hauptsächlich das System von

Georg Ernst Stahl[2]),

welches in Deutschland alle medizinischen Arbeiten beeinflußte. ein System, das auf metaphysischer Grundlage aufgebaut war (wie bei den Pneumatikern und bei Helmont).

Die Anima ist das Wichtigste, sie erhält den ganzen Körper gesund, die tote Materie wird von ihr beseelt. Stahl's Lehre vom Phlogiston, dem wesentlichen Bestandteil des Körpers, der beim Verbrennen der Metalle abgeschieden wird, hat auf die Chemie großen Einfluß gehabt.

Einen hervorragenden Faktor in diesem System bildet ferner die Plethora mit ihren Folgen, nämlich der Stockung und Verdickung des Blutes; reguliert wird dieselbe von der Anima durch die Blutflüsse.

Diese Stahl'sche Stasis spielt in der deutschen Pathologie. auch bei der Krebsforschung, eine große Rolle. Wir können natürlich an dieser Stelle dieses System nur ganz kurz skizzieren und nur insoweit erörtern. als es für die Lehre von der Krebskrankheit von Bedeutung ist.

Der Theorie entsprechend war auch die Therapie.

Die Heilkraft der Natur (Anima) sucht die schädlichen Stoffe auszuscheiden. (Stahl hielt schon damals das Fieber für einen Heilvorgang in der Natur und riet davon ab, dasselbe zu unterdrücken.) Unterstützung dieser Heilkraft seitens des Arztes durch ausleerende Mittel und Aderlässe bildet eine Hauptaufgabe der Therapie.

Mit der Krebskrankheit speziell hat sich Stahl nicht weiter beschäftigt[3]).

---

[1]) Bd. I, S. 664.

[2]) Professor in Halle und Berlin (1660—1734). Vgl. auch G. E. Stahl's Theorie der Heilkunde, dargestellt von W. Ruf. Halle 1802.

[3]) Nur in seiner „Theoria medica vera physiologiam et pathologiam tanquam doctrinae medicae partes vere contemplativas e naturae et artis veris fundamentis intaminata ratione et inconcussa experientia sistens. Halae 1708". (Vgl. auch die Dissertation von Philipp Gmelin und Achatius Gaertner: „Specifica methodus recentior cancrum sanandi etc." Tubingiae 1757. Wir kommen bald auf diese Dissertation ausführlicher zurück.) p. 1315 gibt Stahl als Ursache des Cancers eine faulige

Das dritte System endlich, welches in Deutschland auf die medizinische Forschung von großem Einfluß war, war das von

Friedrich Hoffmann[1] (1718).

Im Gegensatz zu Stahl. fand er in der Mechanik die sicherste Grundlage für sein System. Der Körper besteht aus Fasern, die mit einem Tonus versehen sind. d. h. die Fähigkeit besitzen, sich zusammenzuziehen und zu erschlaffen. Der normale Tonus wird vom Nervenäther beeinflußt. Dieser beherrscht auch das Leben, welches in Bewegung besteht. Die Bewegung schützt den Körper vor Fäulnis. Eine Störung der Bewegung ruft Krankheit hervor, die zunächst auf die festen Teile einwirkt! Krampf und Atonie sind die Haupterscheinungen, und auf diesen beiden Faktoren beruhen alle Krankheiten.

Die Säfte des Körpers spielen in diesem System nur eine untergeordnete, die Stahl'sche Anima gar keine Rolle.

Hoffmann's Therapie war eine rationell-empirische; außer der exspektativ-diätetischen Methode wandte er Antispasmodika und Sedativa, Tonika und Roborantia, Alterantia und Evakuantia an. Sein Liquor anodynus (Spirit. aethereus) und Balsam. vitae sind noch heute im Gebrauch.

Das Hoffmann'sche System fand zunächst unter den Zeitgenossen wegen seiner Einfachheit mehr Eingang als das komplizierte Stahl'sche System. das an die Denkkraft größere Anforderungen stellte.

Das Hoffmann'sche System besteht aus einer Vermischung von Cartesianischen, mechanischen und chemischen Grundsätzen; seinen Glaubenssatz entwickelt Hoffmann bei der Abhandlung über Krampf und Atonie[2]) folgendermaßen:

„Itaque hinc universa pathologia longe rectius ac facilius ex vitio motuum microcosmicorum in solidis quam ex variis affectionibus vitiosorum humorum deduci atque explicari possit. adeoque omnis generis aegritudines internae ad praeternaturales generis nervosi affectiones sunt referendae."

Ich möchte hier gleich die Ansichten Hoffmann's über den Krebs selbst anführen[3]).

Auch er unterscheidet einen Cancer occultus und apertus. Den ersteren definiert er folgendermaßen:

„Cancer occultus nihil aliud quam humores scirrhosi duri in putridam corrosivam corruptionem partis solidae quam occupant abeuntes et plerumque lethales."

In Erscheinung tritt der Cancer occultus durch „Sanguine in vasis coagulato per cutim transparente colorem prorsus lividum induit".

Die Symptome bestehen in Abmagerung und einer Febris hectica; letztere wird verursacht durch „vaporibus putridis per poros et vasa

Materie an: „Corruptio ista ratione consistentiae suae est, ut optime monent veteres neque simpliciter corrosiva nec etiam simpliciter putredinosa, sed de utroque participans nequaquam autem neque purulenta nec etiam leniens et simplicius ulcerosa, sed omnino valde acris manifestius acido salina ut instrumenta metallica corrodat." (Zitiert aus der Dissert. von Gmelin und Gärtner.

[1]) Geboren 1660, gestorben 1742. Professor in Halle und Leibarzt des preußischen Königs.

[2]) Benutzt wurde von mir folgende Ausgabe: Friderici Hoffmannii. Opera omnia. 6 Fol.-Bde. Mit Porträt und Biographie. Genevae apud Fratres de Tournes 1740. Vgl. T. III, § 1, cap. 1.

[3]) Bd. III. S. 413.

venosa resorptis fluidum tam sanguineum, quam nervosum tenuissimum et purissimum inficitur". Die Mammae werden deshalb besonders häufig vom Krebs befallen, weil daselbst viele enge Kanäle, Blut und Lymphgefäße sich befinden, und weil deshalb hier leicht eine Stasis eintreten kann.

Als Ätiologie führt er, wie althergebracht, die Suppressio mensium und psychische Depressionen an, die am meisten geeignet sind, das Blut einzudicken.

Die Ursache des offenen Krebses[1]) ist eine Entzündung, welche durch die Suppressio der Sekrete und durch falsche Ernährung hervorgerufen wird.

Hoffmann ist Anhänger der Heriditätslehre und führt mehrere Beispiele von familiären Krebserkrankungen an.

Von einzelnen Organen beschreibt er besonders den Zungenkrebs[2]), den er dadurch entstehen läßt, „quod a dyscrasia humorum scorbutica ob cohibitam podagram ad linguam veluti concentrata primam traxit originem". (Er empfiehlt übrigens gegen Zungenkrebs sehr angelegentlich die innerliche Anwendung von Serum lactis.)

Die Prognosis des Zirrhus[3]) richtet sich nach folgenden Gesichtspunkten:

„Scirrhus quo cordis est proximior et quo majora habet vasa arteriosa eo plus est periculi ne in cancrum abeat."

Die Behandlung bestand, seiner Theorie gemäß, in Aderlaß und Purgantien. Außer vielen Salben (auch Terpenthin und Perusalbe), wandte er besonders häufig das Barbette'sche Pflaster an (aus Seife, Kampfer, Ol. Hyoscyam. bestehend)*), außerdem bei offenem Cancer Ausspülungen nach der Methode von Valleriola**), mit einer Flüssigkeit, bestehend aus Decoct. Ligni sancti und Aristolochia longa, Absynth, Thus und Rotwein.

Die Operation ließ er nur dann ausführen, wenn die Kräfte des Patienten noch gut waren.

Alle Autoren, welche in Deutschland über den Krebs arbeiteten, standen unter dem Einfluß des einen oder anderen Systems, oder kombinierten sich aus den verschiedenen Systemen ein eigenes.

Große Fortschritte sind deshalb in Deutschland nicht zu verzeichnen, und wir können in folgendem nur einzelne Autoren, die sich mit der Krebsfrage speziell beschäftigten, herausgreifen, um zu zeigen, welche Ansichten in Deutschland im 17. und 18. Jahrhundert über den Krebs herrschten.

Alle Krebsforschungen drehten sich hier um die Frage: Handelt es sich um eine alkalische Materie, oder um eine Säure, liegt eine Stasis oder sonstige Blutanomalie der Krebskrankheit zugrunde?

Wenn auch Stahl selbst sich wenig mit dem Krebse beschäftigt hat, so sind doch unter seiner Leitung einige Dissertationen veröffentlicht worden, die sich speziell mit der Krebslehre beschäftigten.

Ich führe hier z. B. die im Jahre 1705 erschienene Dissertation von Martin Schumacher[4]) an. Definition und Einleitung des Cancers, wie bei den Alten, unter Zitierung der betreffenden Stellen.

[1]) § 18.
[2]) Bd. IV, S. 91.
[3]) Bd. III, § 26.
*) Vgl. Bd. III_2, S. 12.
**) Franc. Valleriola: Epistolae medicinales et physiologicae. Venetiis 1542.
[4]) Disputatio solemnis medica de Cancro. I.-D. von Martin Schumacher, sub praesidio von Georg Ernst Stahl. Halae 1705.

Über die Kontagiosität spricht sich Schumacher folgendermaßen aus:

„Contagiosum etiam esse cancrum persuadent plures observationes ... Non tamen adeo vehemens hoc est nedum praepotens nisi in loca ad illud recipiendum proportionata et insuper in jam factam continui solutionem incidat" (S. 10).

Die Pathologie des Krebses beruht in der Stasis, die durch ein Ferment bedingt wird. Gelegenheitsursachen sind: Contusio und Milchgerinnung.

„Der Cancer lebt und muß getötet werden durch Entziehung der Nahrung."

Die Behandlung war die übliche: Purgantien, Diuretika, Hyoscyamus.

Äußerlich wurden bei ulzeriertem Cancer Umschläge mit Kampferwein gemacht, außerdem wurde eine Rußsalbe angewendet.

Als Spezifikum war der Solanum furiosum (Nachtschatten) sehr beliebt.

Wir kommen später noch, wenn wir die Behandlung des Krebses im Zusammenhang erörtern werden, auf die verschiedenen Kurmethoden zurück. (Vgl. Bd. III_2, S. 189ff.)

Etwa 40 Jahre später erschien das vielgelesene und verbreitete Kompendium eines der angesehensten, deutschen Lehrer in der Chirurgie eines Mannes, der gründliche anatomische Kenntnisse mit praktischer Erfahrung verband, ich meine das Werk von

Laurentius Heister[1]).

Obwohl ein Gegner der Stahl'schen Theorie, weil diese anatomische Kenntnisse nicht für nötig erachtete, steckte doch Heister in bezug auf die Lehre vom Krebse tief in den Anschauungen der damals herrschenden Systeme, auch des Stahl'schen.

Vom Zirrhus heißt es[2]):

„Ein Scirrhus wird genannt eine harte, unschmertzhaffte Geschwulst, welche in allen Teilen des Leibes, sonderlich aber in den Drüsen zu entstehen pfleget und hat vornehmlich zur Ursache eine Stockung und Vertrocknung des Geblüts in den verhärteten Teilen." Der Zirrhus kann überall entstehen als Folge der Entzündung, auch im Innern des Körpers.

Die Therapie des Zirrhus bestand in der Anwendung zerteilender Pflaster (Gummi ammoniacum!).

Der Krebs[3]) entsteht, „wenn ein Scirrhus weder resolvirt noch in Ruhe kan erhalten werden, so werden dieselben endlich entweder von selbsten oder durch üble Cur oder Diät bösartig, das ist schmertzhafft und entzündet, in welchem Stande man es anfängt Krebs oder Carcinoma, auch Cancer zu nennen; wobey offt die dabey liegenden Adern dicke aufschwellen und sich gleichsam, wie die Füße eines Krebses ausdehnen, also wovon dieser Affect seinen Namen bekommen hat."

[1]) Geboren 1683, gestorben 1758. In Altdorf und Helmstädt wirkend. Ich benutzte folgende Ausgabe: D. Laurentii Heister's Chirurgie (mit 38 Kupfertafeln und Bildnis). 1078 S. 8°. Nürnberg 1747 (bei Johann Adam Stein). Die erste Auflage erschien in lateinischer, die anderen in deutscher Sprache. Vgl. über die verschiedenen Ausgaben und Schriften und über die chirurgische Wirksamkeit Heister's Bd. II, S. 230; Bd. III_2, S. 35 und an vielen anderen Stellen; Bd. IV, S. 12, 15, 25f. usw. und die unter seinem Präsidium veröffentlichte Dissertation von Otto Philippus Verdungus: De optima cancrum mammarum exstirpendi ratione. Altdorf 1720.

[2]) S. 315, Kap. 16. [3]) Kap. 17.

Also auch Heister huldigt den üblichen Anschauungen, ohne uns etwas Neues zu bringen.

Ursache des Krebses ist, wie beim Zirrhus, heißes Geblüt (durch Essen scharfer Sachen).

Heister war ein kühner Operateur und scheute sich nicht, z. B. bei Mammakarzinom, selbst den M. pectoralis[1]) wegzuschneiden.

Von inneren Mitteln hielt er nicht viel. Bemerkenswert ist noch, daß wir bei Heister zum erstenmal Spuren einer Statistik[2]) begegnen, so will er z. B. gefunden haben, daß Nonnen und Unverheiratete öfters an Mammakarzinom erkranken als Verheiratete.

Welche Ansichten über den Krebs bei den allgemein praktischen Ärzten in Deutschland zu dieser Zeit herrschten, möchte ich an folgenden zwei Beispielen zeigen:

Dr. L. G. Klein[3]) sagt über den Krebs in seinem „Wegweiser am Krankenbett"[4]) folgendes (S. 43):

„Jede Drüse kann krebsicht werden. . . . Je größer die Härte, je mehr die Gefahr. Wo schon angelaufene bläulichte Venen bemerkt werden, ist mit Medicamenten nichts auszurichten."

Die Prognose richtet sich danach: Je näher ein Zirrhus dem Herzen ist, und je größere Schlagadern er hat, desto mehr ist sein Übergang in Krebs zu fürchten. (Vgl. auch die Ansicht von Fr. Hoffmann. S. 73.)

„Der Krebs steckt im allgemeinen nicht an, sondern nur solche erkranken, welche die Disposition dazu haben."

Ein anderer hervorragender Arzt aus dieser Zeit, J. Allen, spricht sich in seinem Werke[5]) vollständig im Ettmüller'schen Sinne (vgl. S. 70) über den Krebs aus, beschreibt dann ferner das „Noli me tangere" und den Lupus, hält aber beide Affektionen für krebsiger Natur. Bei der Therapie schreibt er dem Ol. Stercoris humani eine große Wirkung zu.

Zu derselben Zeit, in welcher in Frankreich der ausgezeichnete Artikel von Le Dran erschien (1757), sehen wir, wie in Deutschland die Lehre von der Krebskrankheit noch am Althergebrachten hängt, und wie sich die ganze Frage darum dreht, ob die Materia peccans des Krebses ein Alkali, oder eine Säure sei.

Bezeichnend für diesen Standpunkt sind wiederum verschiedene, aus dieser Zeit herrührende Doktordissertationen, welche die Ansichten der hervorragendsten Lehrer wiedergeben, die sich mit dem Krebs speziell selbst nicht beschäftigt haben. Von diesen Arbeiten will ich hier nur die Dissertationen von Philipp Gmelin und Achatius Gärtner[6]) erwähnen.

[1]) l. c. S. 668.

[2]) l. c. S. 325.

[3]) Geboren 1716, gestorben 1756 zu Sundringen bei Öhringen, Arzt in Erbach, dessen Hauptwerk war: Interpres clinicus sive de morbor. indole exitu in sanitatem metaschematismo etc. Frankfurt und Leipzig bei J. Fleischer, 1753.

[4]) Erschienen in der Med. Handbibliothek zu Gotha. Von diesem groß angelegten Werk, welches ein Exzerpt aus den Werken der bedeutendsten Schriftsteller des 18. Jahrhunderts bringen wollte, sind leider nur 2 Bände erschienen (der erste Band im Jahre 1728).

[5]) Synopsis Universae medicinae etc. Francofurti et Lipsiae 1753. 655 S., Kap. XII, Art. 67.

[6]) Philippi Frieder. Gmelin et Achatii Gaertner: Specifica methodus recentior cancrum sanandi cujus historiam analysimque chemicam et medicam practicam exponit. Tubingiae 1757. Enthalten in den Disputationes ad morborum historiam et curationem facientes; herausgegeben von Albertus Haller. Marci Michael Bousquet et Socior. 1758. Vgl. auch Bd. III_2, S. 39.

Beide Autoren unterscheiden immer noch einen Scirrhus exquisitus und non exquisitus und behaupten, daß derselbe, wenn er schlecht behandelt wird, in Cancer übergeht.

Als indirekte Ursache machen die Autoren Diätfehler verantwortlich, die die Humores dick machen, ferner Gemütsstimmungen und die Unterdrückung von Sekreten.

Die nächste Ursache aber ist die Verstopfung und Verhärtung des Saftes in der Drüse.

Bei der Therapie ist es nun wichtig zu entscheiden, ob die Verstopfung in den zuführenden, oder sezernierenden Gefäßen der Drüse entstanden ist.

Im ersten Falle ist die Verstopfung durch die „unda a tergo premens" zu beseitigen, im zweiten Falle ist die Prognosis ungünstig.

Nun kommt aber die Hauptfrage in der Krebslehre: Welcher Art ist die Materia peccans, ist sie sauer oder alkalisch?

Da wird nun eine Reihe Autoren angeführt, die sich bald für das eine, bald für das andere Prinzip entscheiden.

J. Ph. Berchelmann z. B. (Abhandlung vom Krebs, Frankfurt 1756, S. 28) behauptet, „daß der Krebs in denen glandulen oder anderen lymphatischen Gefäßen von einer sauer und korrosivisch gewordenen lympha herrührend, entweder ein verborgenes oder offenes, um sich fressendes geschwür sei", während Georg Heuermann (in den Abhandlungen chirurgischer Operationen, Kopenhagen 1754—57, 3 Bände, S. 299) „eine alkalisch scharfe materie, die zuletzt um sich frißt, die Haut durchfrißt und den verborgenen Krebs in einen offenen verwandelt", verantwortlich macht.

Gmelin und Gärtner entscheiden sich für das alkalische Prinzip, und zwar auf Grund der Experimente, die Faget[1]) angestellt hatte.

Der Krebs wurde gekocht und der Extrakt auf Alkali oder Säure untersucht, dabei stellte sich die alkalische Natur dieses Extraktes heraus.

Auf Grund dieses Befundes baute sich auch die Therapie auf.

Gmelin und Gärtner wenden direkt eine antiseptische Methode an und sprechen auch von Antiseptizis, nämlich dem Alkohol und dem Sublimat in Verbindung mit Arsenik; dabei wird die Darstellung des Sublimats (Kap. 32) sehr genau beschrieben.

Diese Vereinigung zweier hervorragender Mittel in der Krebstherapie hatte J. H. Pott[2]) empfohlen.

Die Wirkung des Alkohols in der Krebstherapie erklärten sie dadurch, daß der Alkohol die Fäulnis verhütet und die Stasis in Bewegung setzt. Durch Kontraktion der Gefäße des Cancers wird das „Miasma cancrosum" exprimiert und die faulende Lymphe wieder gereinigt.

Das Sublimat hingegen wirkt in sehr verdünnter Dosis mechanisch auf die Drüsen. Durch seine Schwere (Globuli) und seine feine Verteilbarkeit kommt es schnell in die Drüsen, drückt diese wie ein Keil auseinander und befreit sie von der Stasis. Die alkalinische Masse wird durch das Sublimat nicht mehr fressend, sondern mild.

[1]) Mém. de l'Acad. royale de Chirurgie à Paris. Bd. 1, S. 377.

[2]) Observat. et animadvers. chem. praecipue circa sal commune etc. (Weißer Arsenik mit Sublimat fein verrieben.)

Außerdem wandten die Autoren zu Umschlägen den Essig an, den Joh. Zacharias Platner[1]) vielfach empfohlen hatte[2]).

So verwirrt und phantastisch auch die Pathologie des Krebses lautet, so ist doch anzuerkennen, daß die Autoren in bezug auf die Therapie ein richtiges und wichtiges Prinzip befolgt und sich von der seiner Zeit herrschenden Quacksalberei ferngehalten haben. Insofern haben sich Gmelin und Gärtner ein gewisses Verdienst um die Krebstherapie erworben.

Welcher Wirrwarr in bezug auf die Pathologie des Krebses auch bei den anderen Ärzten zu dieser Zeit in Deutschland herrschte, ersieht man z. B. aus den Schriften des damaligen höchsten Sanitätsbeamten in Preußen,

Johann Theodor Eller[3]).

Er sagt über den Krebs folgendes[4]):

„Eine sehr verhärtete Geschwulst in den glandulösen Teilen unseres Körpers, ohne Inflammation und welche viele Jahre ohne Schmerzen bleiben kann, so insgemein scirrhus heißt, welche auch öfters in den innerlichen Teilen sich zeiget, als in hepate liene ventriculo utero etc. Wird ein Scirrhus schmerzhaft, so heißt er der verborgene Krebs und Noli me tangere, — inflammiert und exulzeriert es aber, so ist ein völliges Carcinoma oder Krebsgeschwür."

Ätiologisch werden angeführt: die Verstopfung, Austrocknung und Verhärtung der natürlichen Feuchtigkeiten, entweder in den lymphatischen, oder zugleich auch in den Blutgefäßen.

Eller unterscheidet daher auch einen Scirrhus lymphaticus und sanguineus. Werden aber die Knochen von einer scharfen Materie angefressen, so wird der Affekt Karies oder Cancer ossium genannt.

Man sieht hieraus, welche Konfusion in bezug auf pathologische Prozesse herrschte und wie, trotzdem schon z. B. Ettmüller (vgl. S. 71) den Cancer als „plane singularis ac omnino sui generis" bezeichnet hatte, die bedeutendsten Ärzte in Deutschland doch noch eine gewöhnliche Karies als Cancer ansahen.

Auch das Ulcus serpens corneae wird von Eller (S. 478) als Cancer corneae beschrieben.

Eine Einteilung in einen Scirrhus sanguineus, lymphatico serosum und lymphatico seroso sanguineum finden wir auch in der Dissertation

---

[1]) (1694—1747, Professor der Chirurgie in Leipzig.) Inst. chir. rat, tum medicae, tum mamalis, Lipsiae 1745 p. 164: Idonea est compositio quae habet acetum, quod argenti spumam excepit et Oleum Rosarum quale vulgo ‚Linimentum nutritium' appellant."

[2]) Ein solches Essigliniment war z. B. folgendermaßen zusammengesetzt:
Acet. sambuci ½ Unze
Aq. Rosar. et Samb. aā libri duo
Salis ammon. ½ Drachme
Spirit. matric. 1 Drachme
Vitriol. cyprici 5 grain, vermischt mit
Acet. lithargyr. 1 Unze
Sacch. Saturn. ½ Scrupel.
Succi sempervivi major rec. expr. 1 Unze
Drei Monate lang aufzulegen.

[3]) Geb. 1689, gest. 1760. Preußischer Geheimrat, erster Leibmedicus und Präsident des med. Oberkollegiums. Ich benutzte folgende Ausgabe: Physiologia et Pathologia Medica. Herausgegeben von Joh. Chr. Zimmermann. III. Aufl. Altenburg 1770 (768 S. 8⁰).

[4]) S. 495.

von Gottlieb Tenzer[1]) aus dieser Zeit, während 20 Jahre später A. Schrage[2]) die Säure als Folge der Blutgärung für die Entstehung des Cancers verantwortlich macht und etwa 50 Mittel innerlich empfiehlt, die die Gärung verhindern sollen (z. B. Laugensalz usw.).

Von Arbeiten deutscher Autoren aus dem Ende des 18. Jahrhunderts wäre noch die Dissertation von

Friedrich Ernst Nicolai[3])

anzuführen, die besonders in bezug auf Literatur sehr gediegen ist, und manche Arbeiten aus jener Zeit anführt, die mir nicht zugänglich waren[4]).

Nicolai unterscheidet beim Zirrhus eine benigne Art, „qui in cancrum non transit“ und eine maligne, welche in Krebs überzugehen neigt.

Die Mehrzahl der Krebse entsteht aus dem Zirrhus, nur die Parotis und die Thyreoidea können nie krebsig werden (!). Weshalb, wird nicht angegeben.

Die Ursache des Zirrhus ist eine Stasis: die Salze im stagnierenden Blut verursachen eine Bewegung und Übergang in Cancer, besonders dann, wenn der Zirrhus an einem Ort sitzt, der Kontusionen oder Reizen ausgesetzt ist, wie z. B. an der Mamma.

Beim Zirrhus unterscheidet er eine genuine, fungöse und skrophulöse Form.

Den eigentlichen Krebs selbst teilt Nicolai ein in den Cancer topicus localis, der meistens durch Trauma entsteht und heilbar ist, und in den Cancer universalis, der durch Blutverderbnis hervorgerufen wird und unheilbar ist.

Nicolai ist also sowohl Lokalist als auch Anhänger der Diathesenlehre.

Bedeutet diese Einteilung schon einen großen Fortschritt in den Anschauungen eines deutschen Autors über die Krebspathologie, so verfällt derselbe aber bald darauf mit der folgenden Behauptung in das graue Altertum zurück, indem er einen „Cancer atrabilius“ und einen „Cancer venerosus“ anerkennt; bei ersterem hält er eine „Materia nigra tenavissima picea acris ex sanguine vel bile nata“ für die Ursache.

Bemerkenswert für die Therapie ist noch der äußerliche Gebrauch der Mohrrübe, bei deren Anwendung bekanntlich Peyrilhe (vgl. S. 67) die Kohlensäure in statu nascendi als wirksames Prinzip erkannt hatte; innerlich wandte Nicolai Gerstensaft an, auch wegen der in diesem Getränk enthaltenen Kohlensäure[5]).

Wir hätten an dieser Stelle, am Ende des 18. Jahrhunderts, in Deutschland noch kurz eines Mannes zu gedenken, der der Begründer der älteren Wiener Schule wurde, nämlich Gerhard van Swieten's (1704—1772), eines Schülers von Boerhaave, der für die Entwicklung der praktischen Heilkunde in Deutschland von außerordentlicher Bedeutung war, in bezug auf die Krebslehre jedoch nichts Besonderes leistete.

[1]) De cancro occulto apertoque. I.-D. Halae. 1762.

[2]) Abhandlung über den Krebs. Amsterdam 1782. Zitiert nach A. Wölfler. Arch. f. klin. Chir., Bd. 26, S. 314.

[3]) Dissertatio inaug. Med. Theoriam Cancri sistens. Jenae 1785.

[4]) Ich werde dieselben späterhin, im Zusammenhang mit anderen Literaturangaben, noch anführen.

[5]) Ob ihm die bedeutenden Arbeiten der Franzosen Le Dran und Peyrilhe bekannt waren, ist nicht ersichtlich, da er sie nirgends anführt.

In seinem Lebenswerk, den „Commentarii zu Boerhaave's Aphorismen", vertrat er auch in bezug auf die Krebskrankheit vollständig die Anschauungen seines Lehrers und trug viel dazu bei, die humoralpathologische Auffassung in der Pathologie der Krebskrankheit und die Cartesianische Lymphtheorie in Deutschland zu verbreiten.

Erwähnenswert ist noch die ausgezeichnete Monographie von Peter Bierchen[1], einem schwedischen Autor, der allgemein von den Autoren seiner Zeit als einer der besten Krebskenner bezeichnet wurde.

Bierchen machte sich unabhängig von den damals herrschenden Theorien, und ähnlich wie seinerzeit Ettmüller, hält er den Krebs für eine Krankheit „sui generis", die aus einer innerlichen Ursache, „wie von einem Samen" entsteht.

Er machte auch ganz besonders auf die Differentialdiagnose zwischen Skrofeln, Lues und Cancer aufmerksam, Krankheiten, die von den Autoren seiner Zeit vielfach verwechselt wurden; er zeigte, wie die skrofulösen Drüsen vereitern und selbst Knochenfraß herbeiführen können, wie dieser Prozeß dem krebsigen wohl ähnlich aussehe, aber doch mit diesem nicht identisch wäre[2].

Er differenziert klinisch sehr gut die syphilitischen Affektionen (weichere Beschaffenheit der Geschwulst, dunkelbraune Farbe, keine Knoten und Ritze, Gleichmäßigkeit der Zerstörung usw.) und weist nach, daß diese Affektionen durch Quecksilber zu heilen wären, und daß die angeblichen Heilungen des Cancers durch Hg auf Irrtum in der Diagnose beruhten.

Auch die Art der Therapie und der Prophylaxe unterscheidet sich vorteilhaft von den Anschauungen der damaligen Zeit, und werden wir noch späterhin Gelegenheit haben, auf dieselbe zurückzukommen. (Vgl. Bd. II, S. 57, 116, 299 usw.; Bd. III_2, S. 131, 184, 288; Bd. IV, S. 12, 18, 87.)

Bevor wir nun die Krebstheorien weiter erörtern, die während des 17. und 18. Jahrhunderts längere Zeit Geltung hatten und einen größeren Anklang bei den Ärzten fanden, müssen wir an dieser Stelle noch einiger Theorien gedenken. die schnell wieder von der Bildfläche verschwanden und nur ein historisches Interesse beanspruchen.

So erwähnt z. B. Martin Schumacher[3], daß O. Justamond die Entstehung des Krebses darauf zurückführt, daß Insekten oder Insektenkeime aus der Luft von den Lymphgefäßen aufgenommen würden. Der Arsenik wäre deshalb gegen Krebs ein gutes Mittel, weil er diese Insekten abtötet.

Jos. Adams[4] behauptete, daß der Krebs aus Hydatiden bestünde, die in der zirrhösen Drüse gebildet werden und mit einer Feuchtigkeit

---

[1] Abhandlungen von den wahren Kennzeichen der Krebsschäden wie auch der skrophulösen und venerischen Geschwüre und Geschwülste. Aus dem Schwedischen übersetzt von Adolf Murray. Göttingen 1775, kl. 8°, 120 S. Vgl. auch D. Johann Valentin Müller: Abh. von der Drüsenverhärtung, besonders der Brüste, Leipzig 1784 und Ernst Friedrich August Baumann, prakt. Arzt in Leipzig: Über den Krebs im allgemeinen nebst Anzeige eines sehr wirksamen, bisher geheim gehaltenen Mittels gegen den Lippen- und Gesichtskrebs. Leipzig 1817. Diese beiden Autoren schöpften hauptsächlich aus der Schrift von Bierchen.

[2] Ein sehr berühmter Arzt, Joh. Zach. Platner beschrieb z. B. in seinen Inst. Chir. T. I § 257 skrofulöse Geschwüre als krebsige. Vgl. auch S. 77.

[3] l. c. S. 73.

[4] Bemerkungen über Krankheitsgifte, Phagedäne, Krebs usw., Breslau 1796, und: Observations on the cancerous breast, London 1801.

eigentümlicher Natur angefüllt wären. Beim Wachsen dieser Hydatiden wird die Haut auseinandergedrängt, daher entstünden die umgebogenen Ränder.

Adams unterscheidet 1. eine gewöhnliche Hydatide (wässerig-blutiger Inhalt, feste Wände), 2. eine gelatinöse Hydatide, — dies wäre die echte, die die fungöse Masse hervorrufe, und eine Bluthydatide.

Diese Theorie fand noch in späteren Jahren bis ins erste Drittel des 19. Jahrhunderts hinein Anhänger, besonders in Frankreich.

Andere Schriftsteller wieder hielten den Krebs als solchen für einen Parasiten.

Carmichael[1]) z. B. bezeichnete den Krebs als einen animalischen Schwamm mit unabhängiger Vitalität, andere wieder glaubten, daß ein Gas die Ursache des Krebses wäre.

Adair Crawfort[2]) glaubte als Ursache des Krebses den Schwefelwasserstoff ansehen zu müssen, der sich mit dem Ammoniak vereinigte, während

Christian Gottlieb Whistling[3]) das Oxygenium (Sauerstoff) im Blut dafür verantwortlich machte. Der Sauerstoff ist das fressende Agens, koaguliert das Blut, das Alkali macht er flüssig. Den Beweis dafür fand Whistling darin, daß Krebsjauche blaues Zuckerpapier rot färbte.

Die Lehre von der Krebskrankheit in England während des 17. und 18. Jahrhunderts.

Von England gingen, besonders am Ende des 18. Jahrhunderts, Anregungen aus, die befruchtend auf die Krebsforschung wirkten. Bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts kann man den Stand der Krebslehre in England in drei Epochen einteilen.

Bis zur Mitte des 18. Jahrhunderts stand die Krebsforschung unter dem Einfluß der Cartesianischen Lymphtheorie. Die zweite Epoche wird charakterisiert durch die Hunter'sche Lymphtheorie (1786). Die dritte Epoche, Anfang des 19. Jahrhunderts, bedeutete den Übergang von der Humoralpathologie zur Solidarpathologie in der Krebstheorie.

Während der ersten Epoche, also noch im Bann der Cartesianischen Lymphtheorie, wirkte in Edinburg einer der ausgezeichnetsten Ärzte und einer der besten Kenner der Krebskrankheiten, nämlich Alexander Monro[4]).

Die Lymphe, die mit den Drüsen und dem Zellgewebe in fortlaufendem Konnex steht, hielt Monro für die materielle Ursache des Cancers,

[1]) In Edinburg (1779—1849). Essai on Carb. of Iron in Cancer. London 1806.

[2]) Experiments and observations on the nature of Cancer. London 1790.

[3]) Ältere und neuere Kurmethode des offenen Krebses samt einem neuen innerlichen und äußerlichen zuverlässigen Mittel dagegen usw. Altenburg 1796. (König Friedrich Wilhelm von Preußen gewidmet.) Wir kommen auf diesen Autor noch später zurück. Vgl. Bd. II, S. 83, 284; Bd. III$_2$, S. 35, 36, 98f., 152 usw.; Bd. IV, S. 24.

[4]) Es existierten drei berühmte Ärzte dieses Namens, Vater, Sohn und Enkel. Unser Autor ist der älteste, geboren 1697, 1720 Professor in Edinburg, gestorben 1767. Ich benutzte folgende Ausgabe seiner Werke: The works of Alexander Monro, published by His Son Alexander Monro to which is prefixed the life of the Author (mit Bildnis und vielen Abbildungen), Edinburg 1781, und die Abhandlungen in: Die medizinischen Versuche und Bemerkungen, welche von einer Gesellschaft von Ärzten in Edinburg durchgesehen und herausgegeben wurden. Aus dem Englischen. Altenburg 1752. Besonders Bd. V, Teil 1, Art. 32.

sobald sie sich an irgendeinem Ort, z. B. in der Mamma, anhäuft, daneben glaubt er aber auch, daß die Nerven häufig den Cancer verursachten.

Großen Einfluß übte Monro jedoch auf die Krebstherapie aus, indem er ein großer Gegner der operativen Methode war, und die operative Tätigkeit in der Krebskrankheit bei seinen Zeitgenossen in Mißkredit brachte.

Dabei ging er von der Theorie aus, daß es z. B. beim Mammakrebs zwei Arten von Cancer gäbe; der aus der Diathese entstehende wäre inoperabel; denn von 60 Operierten hat er nur zwei Kranke zwei Jahre lang rezidivfrei bleiben sehen, während bei den übrigen, entweder an demselben, oder an einem entfernteren Ort, der Krebs um so lebhafter wieder wuchs. Der durch lokale Ursachen entstehende Krebs aber wäre operabel.

Bei der Bedeutung, die Monro unter seinen Zeitgenossen hatte, war infolgedessen die Operation des Krebses lange Zeit verpönt.

Eine Zierde derselben Universität, an der Monro wirkte, war um diese Zeit auch W. Cullen[1]), der aber, im Gegensatz zu Monro, ein Gegner der Humoralpathologie war, und ein der Hoffmann'schen Lehre sehr ähnliches System begründete, das lange Zeit großen Ruf genoß.

Cullen führte alle physiologischen und pathologischen Vorgänge auf ein vom Nervensystem ausgehendes Agens zurück.

Für die Lehre von der Krebskrankheit ist Cullen insofern von Bedeutung, als er eine neue Einteilung der Geschwülste aufstellte[2]).

1. Öl- oder Fettgeschwülste (Adipose Swellings),
2. Luftgeschwülste (Flatulent Swellings, Pneumatosis, Emphysem),
3. wässerige Geschwülste (Hydrops),
4. Krebsgeschwülste.

Ferner weist er nach, daß das, was man bisher als Melaena bezeichnete, nicht von der schwarzen Galle, sondern von einer venösen Hämorrhagie herrühre[3]).

(Boerhaave z. B. glaubte noch an die „schwarzgallichte Materie" in den Adern.)

Bei Verhärtung des unteren Magenmunds nämlich nähmen die Materie und der Magensaft infolge Stockung braune Farbe an, daher käme das schwarze Erbrechen beim Magenkrebs.

Cullen gibt hier also als der erste Autor eine Erklärung für das auffallendste Krankheitssymptom beim Magenkrebs.

Die Hunter'sche Lymphtheorie.

(1786.)

Während bisher die Cartesianische Lehre alle Arbeiten über den Krebs beeinflußte, war der geniale und um die Medizin sehr verdiente John Hunter[4]) der erste, der es versuchte, dieses Joch abzuschütteln und die Krebsforschung in neue Bahnen zu lenken.

[1]) 1712—90.

[2]) Ich benutzte folgende Ausgabe: William Cullen's Anfangsgründe der praktischen Arzneykunst. 2. Ausgabe (ins Deutsche übersetzt). Leipzig 1789. (4 Bde.) Bd. 4, S. 112.

[3]) Bd. II, S. 550.

[4]) Geboren 1728 in Kilbridge bei Glasgow, gestorben 1793 in London (nicht 1794, wie viele Autoren annehmen). Ich benutzte folgende deutsche Ausgabe seiner Werke: „Versuche über das Blut, die Entzündung und die Schußwunden, nebst einer Nachricht von dem Leben des Verfassers", von Everard Home, deutsch von C. B. G. Hebenstreit. Leipzig 1797. 2 Bde. 8°, Bd. I, 346 S.; Bd. II, 611 S.

Hunter bemühte sich, auf die Bacon'sche Methode sich stützend, alle Hypothesen in der Krebsfrage zu beseitigen und auf Grund gut beobachteter Erscheinungen seine Theorie aufzustellen.

Er führte in die Wissenschaft die sog. „lymph coagulating" ein.

Aber zwischen der Cartesianischen und der Hunter'schen Lymphe bestand ein großer Unterschied; die erstere war eine inaktive, in den Gefäßen befindliche Substanz, die nur physikalischen Gesetzen folgt und sich durch Obstruktion und Extravasation anhäuft, und nicht durch Sekretion, während die Hunter'sche Lymphe aus dem Blut stammt, von den Gefäßen ausgeschwitzt wird und sich nach biologischen Gesetzen organisiert. Das Blut scheidet sich, nach Hunter[1]), bei der Gerinnung in zwei Substanzen, — in das Blutwasser und in die gerinnbare Lymphe. Den roten Blutkörperchen legte Hunter weiter keine große biologische Bedeutung bei. Diese Lymphe spielte auch bei der Entzündung eine große Rolle[2]).

Hunter wollte durch seine Theorie beweisen, daß manche Tumoren aus dem ergossenen Blute hervorgehen, daß die Ursache der Krebsbildung aber die „lymph coagulating" wäre.

Der wesentliche Fortschritt, der in dieser Theorie liegt, ist der, daß Hunter zeigte, daß die Tumoren durch die Tätigkeit des Organismus selbst entstehen, daß sie mit normalen Geweben vergleichbar seien, daß sie leben, wachsen und vom Organismus ernährt werden!

Auch für die Therapie gab Hunter, gemäß seiner Theorie, einen rationellen Weg an. Er hatte beobachtet, daß bei der Entzündung die „lymph coagulating" aus den erweiterten Gefäßen austritt. Hunter suchte nun durch Kompression der Gefäße die Ernährung des Tumors zu unterdrücken, eine Methode, die, wie wir später sehen werden, besonders von Récamier weiter ausgebaut wurde. Diese Theorie, obwohl von den Schülern Hunter's hochgehalten und verbreitet, fand in der ersten Zeit keinen weiteren Anhang unter den Ärzten der anderen Länder. Erst Lobstein, ein Schüler Laënnec's, schloß sich dieser Hunter'schen Theorie an, auf deren Basis er dann seine Hypothesen über den Krebs aufstellte.

Obwohl nun weder Hunter noch seine Schüler, bei dem damaligen Stand der pathologischen Anatomie, genauere anatomische Merkmale für den Krebs angaben, wies besonders Hunter immer darauf hin, daß verschiedene Tumoren, die man bisher als Krebs bezeichnet hatte, nicht zu dieser Gruppe gerechnet werden könnten, daß auch der Krebs selbst mannigfache Formen zeige, die man bisher nicht voneinander getrennt hatte. Hunter gab somit die Anregung, daß man sich etwas mehr mit dem anatomischen Charakter der Krebskrankheit beschäftigte.

Diese Anregungen fielen nicht auf unfruchtbaren Boden; Männer wie Ev. Home, John Burns (Glasgow), Hey (Leeds) und Abernethy suchten, wie wir sehen werden, dieser Forderung ihres Meisters gerecht zu werden.

Wir kommen damit zu der dritten Epoche der Krebsforschung in England, nämlich zu der

Anatomischen Periode (Anfang des 19. Jahrhunderts)

und somit zum Übergang von der Humoralpathologie zur Solidarpathologie.

[1]) Vgl. Bd. I, S. 77. [2]) Vgl. Bd. II, S. 8ff.

Während in Frankreich um diese Zeit, wie wir noch sehen werden, die Krebsforschung den ersten Platz in der Wissenschaft einnahm, spielte dieses Thema in England eine verhältnismäßig untergeordnete Rolle; der Krebs hatte für die Ärzte hauptsächlich nur ein chirurgisches Interesse.

Durch die Anregung, die Hunter gegeben hatte, suchte man nun im Beginn des 19. Jahrhunderts dieser Frage näher zu treten und bildete zu diesem Zweck zum erstenmal eine Gesellschaft, eine Art Komitee, dem hervorragende Männer, wie Baillie, Sims, Willan, Home, Skarpe, Pearson, Abernethy, Dennan u. a. angehörten. Diese Gesellschaft, die sich im Jahre 1802 konstituierte, und sich „Society for investigating the Nature and Cure of Cancer" nannte, beschritt den Weg, den auch unsere heutigen Komitees benutzen. Man schickte an alle hervorragenden Ärzte Englands einen, für die damalige Zeit außerordentlich rationell aufgestellten Fragebogen, wie er praktischer und ausführlicher wohl auch heute kaum abgefaßt werden könnte, in welchem 13 Fragen zur Beantwortung vorgelegt wurden[1]):

1. Diagnostische Zeichen des Krebses.
2. Natur des Krebses, besonders pathologisch-anatomisch.
3. Ist der Krebs eine primäre Krankheit, oder können andere Krankheiten in Krebs übergehen?
4. Ist der Krebs erblich?
5. Ist der Krebs ansteckend?
6. Hat der Krebs Beziehungen zu anderen Krankheiten (Skrofeln, Syphilis)?
7. Gibt es ein Stadium, in dem der Krebs nur lokal ist, und hat der Krebs Neigung in anderen Körperteilen dieselben Tumoren hervorzurufen?
8. Einfluß des Klimas und der Umgebung auf die Ausbreitung des Krebses.
9. Gibt es ein prädisponierendes Temperament?
10. Haben Tiere Krebs?

Die anderen 3 Fragen waren von weniger großer Bedeutung. Nur in einer Anmerkung wurde noch die Frage gestellt, ob man aus „Ulceribus cruris inveteratis" Krebs hat entstehen sehen.

Einen Erfolg hatte dieses Komitee leider nicht zu verzeichnen. Die damalige Zeit hatte für derartige Unternehmungen kein Verständnis, und das Komitee löste sich 4 Jahre später (1806) auf.

Nichtsdestoweniger suchten doch einige englische Forscher, den Anregungen Hunter's folgend, den Krebs rein anatomisch genauer zu erforschen und die einzelnen Formen desselben schärfer voneinander zu trennen; besondere Veranlassung hierzu gab das Studium des

Weichen Krebses oder Fungus[2]).

Der erste Autor, der eine vom Cancer anatomisch unterschiedene

[1]) Veröffentlicht im Edinburger Med. and Surg. Journal. 1806. Vol. II, p. 382.

[2]) Bekannt war der weiche Krebs schon seit langer Zeit. Wir finden Notizen über denselben z. B. bei Celsus (de Medicina, lib. V, cap. 28, § 3), Marc Aurel Severinus, De recondita abscessuum natura (lib. VIII, Francof. 1643). Felix Plater (1536 bis 1614, Professor in Basel) hat dann die Natur des Fungus haematodes schon richtig erkannt und beschrieben in seinem Werke: De corporis humani structura et usu, libri III usw. mit 50, meistens aus Vesal entlehnten Kupfertafeln. Basileae 1583, p. 495 („Tumor in mamilla immensus, squirrhosus, cancrosus" usw.). In seinem großen Werk: Felicis Plateri, quondam Archiatri et Prof. Basil. Ordinar. Praxeos Medicae Tomi tres, quibus accessit Quaestionum Medicarum Paradoxarum et Endoxarum Studio et Opera Thomae Plateri (Bruder von Felix Plater). Basileae 1625, 4°, Bd. I 367 S.;

Geschwulst abtrennte und als besondere bösartige Krankheit genauer beschrieb, war William Hey[1]).

In seinem Werke[2]), dessen erste Auflage im Jahre 1803 erschien, beschrieb Hey in ausgezeichnet klinischer Form, gestützt auf eine Reihe genau beobachteter Krankheitsfälle, diesen Tumor als

Fungus haematodes.

Hey verglich die Masse, aus der dieser Tumor besteht, mit dem markigen Teil des Gehirns und schildert ihre Zusammensetzung folgendermaßen[3]):

„The mass constituting the tumour appears to have been originally formed by an extravasated fluid, which in a short time became organized"; aber es handelt sich nicht um reines Blut, sondern die Masse ist: „Mixed with a large proportion of lymph".

Der Einfluß des Lehrers Hunter ist in bezug auf die Entstehung des Tumors nicht zu verkennen. Aber zu den Krebsen direkt rechnet Hey diesen Fungus nicht, wegen seines Blutreichtums und seiner großen Neigung zu Blutungen.

Obwohl im allgemeinen John Burns[4]) in Glasgow als der erste Autor genannt wird, der die Trennung dieses Tumors, den er als „Spongoid inflammation" bezeichnete, der jedoch, nach Burns, nur an den unteren Gliedmaßen und dem oberen Teil der Schulter vorkäme, vom Cancer vorgenommen hätte, da seine Schrift schon im Jahre 1800[5]) erschienen wäre, so ist doch, wie wir schon oben nachgewiesen haben, William Hey, obwohl er seine Ansichten erst drei Jahre später veröffentlichte, der erste Autor, der diesen Tumor eingehend beschrieb, und ihn als Fungus haematodes bezeichnete.

Bd. II 818 S.; Bd. III 835 S. und: Centuria Posthuma von Thomas Plater = 170 S. definiert Plater den Cancer folgendermaßen (Bd. II, S. 639): „Cancer tumor est, qui per se quoque in corporis superficie exoritur, malignitate potius, quam intenso dolore molestus. Ob quam causam multos alios perversos tumores et pustulas, sicuti et furunculum et carbunculum chirurgi nostri cancros quoque nominant . . ."

A quibus tamen verus Cancer longe differt. Die Bezeichnung „Carcinos" und die deutsche Benennung „Kreps" kommt, nach Plater, daher „Qui et Lupus, quod Carnem absumat et Noli me tangere".

Den ulzerierten Cancer bezeichnet Plater als Carcinoma, den er folgendermaßen beschreibt: „Caro inaequalis et corrupta nonnihil apparet . . . labia tumescentia, dura atque inversa ambiunt."

In Bd. II, S. 497 beschreibt Plater einen Uteruskrebs, doch ist es zweifelhaft, ob es sich um ein Uteruskarzinom gehandelt hat, ferner im Bd. III, S. 186 eine Struma, die oft so hart ist, daß sie als Zirrhus angesehen werden kann.

Kurze Erwähnung des weichen Krebses finden wir dann ferner bei Ludw. Heister (Institut chir. Amstel. 1750), L. D. Gendron, Traité des maladies des yeux, Paris 1770, Louis (Mém. de l'Académie royale), Baillie, Anatomie des krankhaften Baues usw. Aus dem Englischen von S. Th. Sömmering. Berlin 1794 (beschreibt den Markschwamm des Hodens als „pulpy testicle"). Vgl. auch Abh. über den Markschwamm und die Krankheiten, womit er oft verwechselt wird, mit besonderer Beziehung auf das Auge von Heinrich Wilhelm Edler von Zimmermann. Wien 1832. 71 S. 3 Abbildungen.

[1]) Ein hervorragender Chirurg am Krankenhaus in Leeds, geboren 1736, gestorben 1819.

[2]) Ich benutzte folgende Ausgabe: Practical Observations in Surgery, illustrated by cases. London 1811. 3. Edit. 8°. 577 S.

[3]) Kap. 6, S. 239.

[4]) Geboren 1775, gestorben 1850.

[5]) Dissert. on Inflammation. London 1800. Vol. II, p. 302. Die Schrift ist mir nicht zugänglich gewesen.

Hey spricht sich selbst über diesen Punkt in seiner Schrift folgendermaßen aus:

„As this a disease which has not hitherto been described by any author with whose writings I am acquainted. I have taken the liberty of calling it Fungus haematodes, a name, as expressive of its character as any I could devise."

Ganz klar sprachen sich diese beiden Autoren allerdings nicht darüber aus, in welchem Verhältnis der Fungus zum Cancer stände.

Eine vollständige Trennung des Fungus haematodes vom Cancer nahm erst im Jahre 1809

James Wardrop[1])

vor, wohl der bedeutendste Autor seiner Zeit über den Markschwamm. Seine Monographie über den Fungus haematodes[2]) ist eine hervorragende Arbeit mit zahlreicher Kasuistik und vielen Abbildungen.

Der Fungus unterscheidet sich vom Cancer rein anatomisch durch folgende Kennzeichen:

Der Fungus ist weich, elastisch, schwappt und ist genau begrenzt; durch Zerstörung der Haut entsteht ein Schwamm, nicht wie beim Cancer, ein ausgehöhltes Geschwür.

Ferner unterscheidet sich der Fungus vom Cancer durch den Sitz[3]).

„Cancer seems to be confined to very few organs of the body and to a few textures, whereas Fungus haematodes has been detected in parts, where no true scirrhous structure has been ever met with."

Der Krebs kommt in inneren Organen, wie Leber, Milz, Nieren, Lungen sehr selten vor, der Fungus sehr häufig. Ferner ist der Fungus mehr eine Krankheit des jugendlichen Alters. Wardrop kennt nur einen Fall bei einem 12jährigen Knaben, wo eine Warze in Krebs überging.

Wardrop ist wohl auch einer der ersten Forscher in England, der eine genauere anatomische Beschreibung der Struktur des Zirrhus veröffentlicht hat. Er konnte nachweisen, daß der Zirrhus aus zwei Substanzen besteht; die eine ist hart und fibrös, die andere mehr weich und unorganisiert. Die fibröse Substanz bildet die Hauptmasse und besteht aus Scheidewänden, welche trüb und gewöhnlich blasser sind als der weiche Teil.

Die Scheidewände sind verschieden lang, in verschiedener Richtung angeordnet und bilden unregelmäßige Höhlungen, welche den weichen, kleisterähnlichen Bestandteil enthalten. Wardrop beschreibt schon sehr schön die fächerartige Struktur des Krebses, den Joh. Müller, wie wir sehen werden, späterhin als Carcinoma reticulare s. fasciculatum bezeichnet hat.

Auch beobachtete Wardrop sehr richtig, daß die Auflösung beim Zirrhus zuerst im Zentrum erfolgt.

Die Abtrennung des Fungus haematodes von der echten Krebsgeschwulst, die verschiedenartige Bezeichnung, die dieser Tumorgruppe von anderen Autoren beigelegt wurde, die zweifelhafte Stellung, die der Fungus unter den Geschwülsten einnahm, richteten unter den Forschern.

---

[1]) Hervorragender Chirurg, geboren 1782, erst in Edinburg, später in London Lehrer der pathol. Anatomie, besonders des Auges, gestorben 1869.

[2]) Observations on fungus haematodes or soft cancer in several of the most important organs of the human body. Edinburgh 1809. 205 S. 8°. (Matthew Baillie gewidmet.)

[3]) S. 187.

in bezug auf die Krebslehre, eine große Verwirrung an, die noch bis zur Zeit von Johannes Müller und darüber hinaus anhielt.

So hatte z. B. im Jahre 1804 John Abernethy[1]) auch die Sarkome, eine Bezeichnung, die seit den ältesten Zeiten gebräuchlich war, zuerst genauer präzisiert.

Er unterschied 8 Arten von Sarkomen[2]) (adipöse, pankreatische, zystische, mammillare, tuberkulöse, pulpöse und karzinomatöse); was Hey als „Fungus haematodes" bezeichnete, nannte Abernethy „Medullary sarcoma", eine Geschwulst, die er besonders an den unteren Extremitäten und am Testikel beobachtet hatte; andere Autoren wieder, wie A. Monro[3]), bezeichneten diese Geschwulst als „Milt-like tumour" (Fischmilchgeschwulst). Laënnec hingegen nannte späterhin, wie wir noch sehen werden, diesen Tumor „Encephaloid". S. Young versuchte im Jahre 1815 den Fungus haemat. wieder in die Reihe der Krebse einzureihen, es gelang ihm jedoch nicht. (Minutes of cases of cancer. London, 1815.)

Die Verwirrung wurde noch größer, als Maunoir (1820) von dem Fungus haematodes den Fungus medullaris (Encephaloid der französischen Schule) trennte, den Fungus haematodes als solchen bestehen ließ und ihn in eine Reihe mit den erektilen Geschwülsten (Aneurysma, Telangektasien usw.) stellte.

Wir müssen auf die Arbeit Maunoir's an dieser Stelle etwas näher eingehen.

Diese Schrift[4]) verdankt ihre Entstehung einer Preisfrage der Königlichen Gesellschaft zu Bordeaux mit der Aufgabe, die damals herrschende Verwirrung in bezug auf die Stellung des Fungus haematodes in der Reihe der Geschwülste zu klären und die Symptome genau zu schildern.

Die Einteilung der Geschwülste war von jeher eines der schwierigsten Kapitel in der Pathologie. Maunoir war nun einer der ersten Forscher, der eine Einteilung der Geschwülste von der Art des Gewebes abhängig machte.

„Jede Geschwulst ist nichts anderes als das Resultat einer krankhaften Abweichung irgend einer Flüssigkeit oder eines Gewebes, welche sich anhäufend und eine widernatürliche Masse bildend, auch in diesem Zustand noch einige Eigenschaften behält, die ihren Ursprung verraten (z. B. Lipom, Exostose, auch Blutgeschwülste, Blut- und Markgeschwulst, [Hirn- und Rückenmark])."

Auch Geschwülste von verschiedenen Geweben sind, nach Maunoir, möglich.

Man hatte, nach der Ansicht Maunoir's, bisher zwei Arten von Blutschwamm verwechselt, den Fungus haematodes und den von Maunoir sogenannten Fungus medullaris, auch Markschwamm genannt, der aus Nervensubstanz bestehen sollte. Beide Arten wurden bisher, besonders von den englischen Autoren, für identisch gehalten.

[1]) 1764–1831, Prof. in London, tüchtiger Chirurg.

[2]) An Attempt to form a Classification of tumours, London 1804. Mir lagen vor die: Surg. observat. on the Constitutional origin and treatment of local diseases and on Aneurysms. 6. Aufl. 1821. 2 Bde. 8°, 346 resp. 234 S. Bemerkenswert ist noch die Mitteilung von Abernethy, daß er ein großes Medull. Sarkom der Vulva durch Gangrän hatte vernarben sehen. Vol. 1, p. 37.

[3]) Der Jüngere (the morbid anatomy of the human gullet, stomach etc.). Edinburg 1811.

[4]) Ich benutzte die deutsche Ausgabe: Abhandlung über den Mark- und Blutschwamm oder Fungus medullaris und haematodes. (Preisgekrönte Arbeit.) Frankfurt a. M. 1820. Von Jean Pierre Maunoir (1768–1861); (tüchtiger Chirurg und Augenarzt in Genf). (Iridektomie!)

Der Fungus medullaris ist aber eine der bösartigsten Krankheiten und konstitutioneller Natur; der Fungus haematodes hingegen ist lokaler Natur und leicht heilbar.

Der Fungus medullaris besteht, nach Maunoir, aus Zellgewebe, seinen Parenchymen und einer Blutmasse. Das Parenchym hat große Ähnlichkeit mit der Hirnsubstanz (Farbe, Konsistenz, Geruch (!)).

Der Fungus medullaris ist, nach Maunoir, nicht identisch mit Krebs, aus denselben Gründen, die wir bereits oben bei der Besprechung des Fungus haematodes der englischen Autoren erwähnt haben.

Maunoir bemühte sich nun, auf chemischem Wege die Substanz des Fungus medullaris genauer zu studieren und kam dabei zu folgendem Ergebnis:

1. Im Wasser löst sich von der Geschwulst wenig auf; dieser Extrakt, in einem silbernen Löffel einer Lichtflamme ausgesetzt, nimmt eine Opalfarbe an und läßt nach der Verdunstung einen nicht zu bestimmenden Rückstand zurück.
2. Bei Zusatz von Weingeist zu der wässerigen Lösung bilden sich zarte Fäden, ohne daß Gerinnung eintritt.
3. Die markige Substanz gekocht, zerfließt nicht wie Fett, sondern sieht wie gebratene Kalbsmilch aus.
4. In Sublimatauflösung gerinnt die Substanz und bildet weiße Fasern, die Auflösung bleibt durchsichtig.
5. In Wasser lange gekocht, entstand eine Bouillon ohne Fett, welche beim Erkalten nicht zu Gallerte gerann.

Der Fungus haematodes hingegen besteht nur aus Blutgefäßen und ist ähnlich gebaut wie die Plazenta.

Für die Therapie des Fungus haematodes empfahl Maunoir übrigens die Unterbindung der zuführenden Arterie.

Da aber in bezug auf die Unterscheidung dieser beiden Tumoren große Unkenntnis bei den Ärzten herrschte, so versuchten sie diese Operation auch beim Karzinom, hatten aber viele Mißerfolge[1]). Dadurch wurde eine Zeitlang die Radikaloperation vollständig vernachlässigt.

Auch die italienischen und deutschen Forscher machten zwischen Krebs und Markschwamm eine scharfe Trennung.

So führte z. B. Scarpa[2]) die Bezeichnung „Struma" für Markschwamm ein.

Wie der Stand der Markschwammfrage noch im Jahre 1832 in Deutschland war, wollen wir hier vorwegnehmen. Wir entnehmen darüber der schon angeführten Schrift von Heinrich Wilhelm Edler von Zimmermann[3]) folgendes:

Nach Zimmermann besteht der Markschwamm nach den Untersuchungen Maunoir's:

1. aus Zellgewebe,
2. aus seinen Parenchymen,
3. aus Blutmasse.

[1]) Vgl. z. B. A. Cooper: Surg. Essays. London 1818. T. 1, p. 184, der auch mit Mißerfolg die zuführende Arterie bei Karzinom unterband und infolgedessen vor dieser Operation warnte. Noch im Jahre 1820 unterband z. B. Roux beide Lingualarterien zur Heilung des Zungenkrebses, aber auch ohne Erfolg (vgl. auch Bd. III_2, S. 476; Bd. IV, S. 99).

[2]) Trattato delle principali malattie degli occhi. Pavia 1816, vol. II, cap. 8 und: Sullo Scirro e sul Cancro. Milano 1821. Wir kommen späterhin noch auf diesen Autor zurück.

[3]) Vgl. S. 84, Anm.

Das Zellengewebe ist weich, dünn und zeigt sich halb durchsichtig, ähnlich dem Knorpel. Seine Blättchen sind von sehr verschiedener Größe, breiter am Rande und dichter in der Mitte, sie enthalten eine graurötliche, hirnähnliche Substanz.

Auch Zimmermann hält, wie gesagt, den Fungus nicht identisch mit Krebs aus folgenden Gründen:

1. Krebs besteht aus zwei heterogenen Massen, einer härteren faserigen und einer weicheren Substanz, der Markschwamm aber aus einer homogenen, hirnartigen Substanz.
2. Beim Krebs besteht erst eine Verhärtung, beim Fungus nicht.
3. Markschwamm entsteht dort, wo Nerven sind.
4. Krebs wandelt das Nachbargewebe in Krebs um, der Markschwamm verdrängt die Gewebe und macht sie atrophisch.
5. Im Krebs versiegen die Gefäße, beim Fungus aber findet eine Neubildung von solchen statt.

Die sonstigen Unterscheidungspunkte sind denen Maunoir's gleich.

Zimmermann definiert den Fungus als zelliges Aftergebilde, als Produkt eines schleichenden, öfters sich wiederholenden Entzündungsprozesses (im Anschluß an die Broussais'sche Lehre, wie wir späterhin sehen werden), als ein Gebilde, dessen Zellen mit einer weichen, graurötlichen, hirnähnlichen Substanz ausgefüllt sind.

Zimmermann nahm an, daß auch der Fungus aus reiner Nervensubstanz bestünde und auch nur dort entstehen könnte, wo Nerven wären. Er steht also auch in dieser Beziehung noch auf dem irrtümlichen Standpunkt von Maunoir, und erst Johannes Müller war es vorbehalten, in dieses Chaos Klarheit zu bringen.

Die allgemeine fungöse Diathese spielte in der Pathologie bei den deutschen Autoren eine große Rolle*). Als Ursache dieser Diathese wurden Skrofelsucht, Gicht, Rheuma, vertriebene Hautausschläge usw. angesehen.

Interessant sind die therapeutischen Grundsätze, nach denen der Fungus damals behandelt wurde. Es kam hauptsächlich darauf an, eine Umstimmung hervorzurufen und besonders die Skrofelsucht zu beseitigen. Äußerlich wurden Kalkwasser und chlorsaurer Kalk angewendet, innerlich aber hauptsächlich das Pulv. scrophulosus und antihecticus[1]).

Welche Verwirrung bei den französischen Autoren in bezug auf den Fungus herrschte, werden wir späterhin im Zusammenhang, bei Besprechung der französischen Schule erörtern.

Jedenfalls gebührt den englischen Autoren das Verdienst, diese wichtige Frage in Fluß gebracht zu haben, wenn auch durch die verschiedenen Auffassungen und Benennungen dieses Tumors eine große Verwirrung bei den Krebsforschern hervorgerufen wurde.

*) Vgl. z. B. Julius Caspar (De Fungo medullari Quaedam. I.-D. Berlin 1826); Ed. Wilhelm Wernher (De Fungo medullari. I.-D. Berlin 1830); Maxim. Laurentius Graeff (De singulari Fungi medullaris casu. I.-D. Berlin 1835); Friedrich Guil. Jul. Baum (De Fungo medullari et haematode. I.-D. Berlin 1836); Ludovicus Petri (De Fungo medullari et morbis analogicis. I.-D. Berlin 1837); H. R. Wiedemann (De Fungo medulari nonnulla. I.-D. Berlin 1838 mit 59 Literaturangaben) Carol. Aug. Ebermaier (De Fungo durae matris ejusque Disquisitione accuratiore. I.-D. Berlin 1842); Volkmar Bernhard Trinius (De Fungo medullari. I.-D. (Gryphiae 1853). Vgl. auch Bd. II, S. 304.

[1]) Bestand aus Pulv. bacc. lauri in pane tostar., Cornu cervi usti und Nucis moschatae āā duas Drachmas. 2mal täglich 1 Messerspitze.

Das Bestreben der englischen Autoren, vom Krebse einige Formen zu trennen, die bisher als Krebs angesehen wurden, aber nicht krebsiger Natur waren, und einige, besonders charakteristische Abarten genauer anatomisch zu untersuchen, machte sich besonders geltend am Ende des 18. Jahrhunderts und im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts. Einige bemerkenswerte Tatsachen aus dieser Periode wollen wir hier noch erwähnen.

So beschrieb z. B. im Jahre 1775 Percival Pott[1]) eine besondere Erkrankung des Hodens bei Schornsteinfegern in London, die er für krebsiger Natur hielt. In anderen Ländern war bisher diese Krankheit unbekannt geblieben. Wir werden späterhin noch, im Zusammenhang mit dem Teer- und Paraffinkrebs, auf diese Erkrankung zurückkommen. (Vgl. Bd. II, S. 142ff., 1022; Bd. III_1, S. 56.)

Pott bezeichnete diese Erkrankung als Cancer scroti oder „chimney sweeper"[2]); die Krankheit beginnt am unteren Ende des Skrotums:

„Where it produces a superficial, painful, ragged, ill-looking fore, with hard and rising edges: the trade call it the foot wart."

Die Krankheit war bisher als syphilitisch angesehen und dementsprechend behandelt worden, aber ohne Erfolg.

Als Ursache dieser Erkrankung gibt Pott folgendes an:

„The Disease seems to derive its origin from a lodgment of root (Ruß) in the rugae of the Scrotum and at first not to be a disease of the habit."

Die weitere Trennung einiger Geschwülste von den Krebsgeschwülsten nahm späterhin noch Astley Cooper[3]) im Jahre 1830 vor. Er definierte den Zirrhus kurz als „an excessively hart swelling, intersected by a network of strong fibrous bands" und trennte scharf die Knorpel- und Knochengeschwülste, die tuberkulösen und syphilitischen Hodenaffektionen vom Krebs und ebenso die chronischen Indurationen der Mamma*), die bisher als Zirrhus angesehen wurden.

Eine neue Theorie, die sog. Zystentheorie, welche die Entstehung des Cancers und des Markschwamms erklären sollte, stellte im Jahre 1829 Thomas Hodgkin[4]) auf, der behauptete, daß

„The production of cancer is depend on the presence of simple or compound encysted structur."

Nach Hodgkin entsteht der Cancer aus Zysten, die eine eigene vitale Kraft besitzen. Die ursprünglichen treiben aus ihrem Inneren neue, gestielte Zysten hervor, die zweite Generation liefert auf dieselbe Weise eine dritte und so fort. bis durch diese fortwährende Einschachtelung eine festere Masse gebildet wird. Diese Zystentheorie fand allerdings unter den Zeitgenossen keinen großen Anklang.

Schließlich müssen wir hier noch am Schluß dieser für die Krebsforschung so wichtigen englischen Epoche erwähnen, daß ein eng-

[1]) Bedeutender Chirurg in London, 1713—88.

[2]) Ich benutzte: The chirurgical works of Percival Pott.· 3 Bde. 8⁰. Bd. I 504 S., Bd. II 532 S., Bd. III 481 S. London 1783. Der Cancer Seroti wird in Bd. III, S. 225 beschrieben.

[3]) Berühmter Chirurg am Guy's Hospital in London, 1768—1841. Observat. on the structure and diseases of the testis. 1830, 245 S. mit 24 Kupfertafeln. Eine deutsche Übersetzung ist im Jahre 1832 in Weimar erschienen. Vgl. auch Bd. II, S. 1113.

*) Anatomy and Diseases of the Breast, London 1840 und: Krankheiten der Brust. Weimar 1836 mit 8 Kupfertafeln. A. d. Englischen übersetzt.

[4]) 1798—1866; Pathol. Anatom in London. Die Beschreibung dieser Theorie fand ich in: Med. chirurgic. Transact. Bd. 15, 1829, II. Teil, S. 265 betitelt: On the anatomical characters of some adventitious structures; nach Angabe anderer Autoren auch in seinem Werke: Morbid Anatom of the serous and mucous membran. Vol. I, p. 251, 1836.

lischer Forscher, Everard Home[1]), als einer der ersten, sich des Mikroskopes bediente, um die feinere anatomische Struktur des Krebses kennen zu lernen. In seinem, mit vielen Kupfertafeln ausgestatteten Werke, bildete er gleichmäßige, runde Kügelchen ab, die er jedoch für Lymphkörperchen hielt.

Vor Home hatte allerdings schon ein französischer Forscher Muys[2]) sich des Mikroskops bedient, um die Struktur eines Cancers des Auges zu studieren. Er sagt, daß die Substanz unter dem Mikroskop aussah, „comme le blanc d'un œuf de vanneau (Kiebitz), qu'on aurait fait durcir".

Der Stand der Krebsforschung in Frankreich am Ende des 18. und im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts.

Erste wissenschaftliche anatomische Grundlage. Bichat's Bindegewebslehre.

Wir haben schon früher[3]) erwähnt, daß in Frankreich mit der Preisarbeit von Peyrilhe und dessen Ausspruch als Endergebnis aller Forschung: „Cette maladie est aussi difficile à définir, qu'à guérir", ein gewisser Abschluß, und damit auch ein Stillstand in der Krebsforschung eingetreten war.

Es mußten erst neue Forschungswege gefunden und eine neue Basis geschaffen werden, auf der man weiter bauen und arbeiten konnte.

Diese Grundlage schaffte nun der leider für die Wissenschaft allzu früh dahingeschiedene Marie François Xaver Bichat[4]), der Begründer der allgemeinen Pathologie und der pathologisch-anatomischen Gewebelehre. Er erhob die Heilkunst zu einer exakten, positiven Wissenschaft und suchte die Organstruktur unter Anwendung aller möglichen chemischen und physikalischen Hilfsmittel — mit einziger Ausnahme des Mikroskops — zu erforschen. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die unsterblichen Verdienste Bichat's ausführlich zu erörtern, für unsere Zwecke ist es nur von Wichtigkeit, festzustellen, daß er die krankhaften Vorgänge im Organismus in die Gewebe verlegte, deren er 7, resp. mit Unterabteilungen, 14 unterschied.

Wie wir gesehen haben, bemühten sich die englischen Autoren, die Krebsfrage vom grob anatomischen Standpunkt aus zu lösen. Mit Bichat's Gewebelehre beginnt eine neue Ära in der Krebsforschung.

Bichat selbst spricht wiederholt in seinen Werken seine Ansichten auch speziell über den Krebs aus.

Er bekämpfte z. B. die Einteilung des Krebses in einen okkulten und offenen und trat, wie sein Freund und Lehrer Desault[5]), für die Einheit aller Cancer ein, gleichgültig, ob sie von den Drüsen, der Epi-

[1]) Anatom in London, 1756—1832. Herausgeber der John Hunter'schen Werke (derselbe, der in diebischer Weise die ausgezeichnete pathol.-anat. Sammlung John Hunter's an sich gebracht haben soll!). Seine mikroskop. Beobachtungen finden sich in: A short tract, on the formation of tumours and the peculiarities, that are met witho in the structure of those, that have become cancerous. London 1830.

[2]) Mém. de l'Académie royale de Chir. T. V, p. 195.

[3]) S. 65ff.

[4]) Anatom und Physiolog in Paris, 1771—1802.

[5]) Bedeutender Chirurg in Paris (1744—95).

dermis oder der Schleimhaut ihren Ausgang nehmen[1]). Den Sitz aller Gewächse, auch den des Krebses, verlegt Bichat in das „tissu cellulaire" (Bindegewebe)[2]).

„On peut donc le tissu cellulaire concevoir comme formant la base générale, le parenchym de nutrition de presque toutes ces excroissances. . . . De même toutes les tumeurs sont cellulaires, c'est leur caractère commun."

Schon damals also, als man noch nichts von dem feineren Bau des Bindegewebes kannte, hielt Bichat dasselbe schon für die Keimstätte aller Tumoren.

Bichat war der erste, der an den Tumoren ein Stroma von einem Parenchym unterschied[3]).

Die Entstehung dieses Stromas stellt sich Bichat folgendermaßen vor:

Er hält die Tumoren, die, wie das Grundgewebe, aus Zellen aufgebaut sind, für Entartungszustände. Das Zellgewebe beginnt zu wuchern, kommt in Berührung mit fremden Stoffen, die es infiltrieren, dann wird es zu einem selbständigen Stroma; also das Stroma entsteht aus einer Bindegewebsentartung, und die Einlagerung ist ein Produkt des Stromas. Diese Bindegewebstheorie Bichat's ist die Grundlage für alle späteren Forschungen in der Krebskrankheit geworden.

Eine genauere pathologische Beschreibung gibt Bichat nun über den Zirrhus und den Cancer in dem Kapitel seiner allgemeinen Pathologie, welches betitelt ist „Tissus accidentels"[4]).

Bichat beschreibt die Konsistenz des Zirrhus als knorpelhart. „Il crie sous le scalpel." Farbe weiß, leicht bläulich, „demi transparent". Er erweicht und verwandelt sich in eine durchscheinende Masse.

Bichat stellte auch ein besonderes „tissu cancéreuse" auf; er verstand darunter aber nur den weichen Krebs, den er identisch hielt mit der „matière cérébriforme Laënnec" (wie wir noch späterhin sehen werden), der Inflammation fongeuse (Burns) und dem sarcome medull. (Abernethy).

Sehr interessant ist auch das, was Bichat über die Gefäße in dem Krebsgewebe sagt: „. . . . leurs parois sont très minces et supportent à peine l'effort de l'injection". Über die Struktur der Krebsmasse hatte er schon eine sehr richtige Vorstellung. Er sagt darüber: „. . . sont divisées à leur surface en lobes contourés, à peu près, comme ceux du cerveau, un tissu cellulaire très mou remplit l'intervalle de ces lobes".

Die Ausbreitung des Krebses geht in peripherer Weise vor sich, die Erweichungsmasse hat ein rötliches Aussehen wegen der geplatzten Blutgefäße. Obwohl die Krebssubstanz der Nervensubstanz sehr ähnlich sieht, hält Bichat diese beiden Substanzen doch nicht für identisch, wie es von einigen englischen Autoren geschehen war.

Diese wichtigen Forschungsergebnisse Bichat's, die Entstehung des Tumors aus dem Bindegewebe, die Bestandteile des Tumors aus einem Stroma und Parenchym, — der lobuläre Bau des Cancers, sind Errungenschaften gewesen, auf denen man als auf einem festen Fundament weiter bauen konnte, während bis dahin von einer

[1]) Oeuvres chir. de Desault, rédigées par Bichat. T. III, p. 408, 3. Edit.

[2]) Anatomie générale. (Ich benutzte die 4bändige Pariser Ausgabe von 1821. Die erste Auflage erschien 1801.) T. I, p. 100 in der Auflage von 1801.

[3]) Nicht Johannes Müller, wie Hansemann angibt. (Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. Berlin 1902, S. 20.)

[4]) Bd. 4, S. 550 der Ausgabe von 1821.

brauchbaren anatomischen Grundlage in der Krebsforschung nicht die Rede sein konnte.

Andererseits aber huldigte Bichat, in bezug auf die Pathologie, der Anschauung, daß der belebte Organismus von dem an die Materie gebundenen vitalen Prinzip beherrscht wird; — dies Prinzip, sowohl im physiologischen wie im pathologischen Zustande zu erforschen, wäre die Hauptaufgabe der Medizin.

Auch bei der Pathologie des Krebses sprach er ähnliche Ansichten aus:

„. . . Leur caractère propre se tire des substances, que sépare le tissu suivant quelques altérations morbifiques, dont il est le siège, modifiant différemment ses forces vitales, le mettant en rapport avec telle ou telle substance."

Teils auf diesen reellen, anatomischen Errungenschaften fußend, teils auf dem Boden der damals zeitgemäßen, vitalistischen Anschauungen ihres Meisters, bauten die Schüler Bichat's die Heilkunde und auch speziell die Lehre vom Krebse weiter aus. Den Schülern Bichat's genügte nun die bloße Bestimmung von Sitz und Ursache der Krankheit nicht; ihr Hauptstreben ging dahin, die pathologisch-anatomischen Befunde mit den Krankheitserscheinungen in Einklang zu bringen.

Als Begründer dieser Pariser pathologisch-anatomischen Schule gilt wohl allgemein der berühmte Leibarzt Napoleons I., Jean Nicolas Corvisart[1]), der um die Medizin, besonders um die Pathologie des Herzens, sich große Verdienste erworben hat. Über den Krebs selbst, hat er nur wenige Beobachtungen, speziell über das Karzinom des Pylorus gemacht, dieselben sind jedoch nicht von ihm, sondern von seinen Schülern veröffentlicht worden.

Von weit größerer Bedeutung für die Erforschung des Krebses war der hervorragendste Schüler Bichat's und Anhänger der pathologisch-anatomischen Richtung seines Meisters

René Theophile Hyacint Laënnec[2]),

der Reformator der modernen Pathologie. Er legte seine Ansichten und Forschungsergebnisse über den Krebs, hauptsächlich in zwei Artikeln des „Dictionnaire des sciences médicales" nieder[3]).

Fußend auf der von Bichat geschaffenen Gewebelehre, nahm Laënnec zum erstenmal eine Einteilung der Geschwülste, nicht, wie bisher üblich, nach grobsinnlich wahrnehmbaren, äußeren Merkmalen vor, sondern nach wissenschaftlichen Prinzipien auf positiver Grundlage. Unter dem bescheidenen Titel: „Note sur l'anatomie pathologique"[4]), legte er im Dezember 1804 der medizinischen Fakultät zu Paris die Ergebnisse seiner Studien vor.

---

[1]) Geboren 1755, gestorben 1821. Essai sur les maladies et les lésions organiques du coeur et de gros vaisseaux. Paris 1806.

[2]) Berühmter Kliniker in Paris und Begründer der Auskultationsmethode. 1781 bis 1826. (In seinem Hauptwerk: De l'auscultation médiate etc., Paris 1819, 2 Bände, schreibt er sich Laennec.)

[3]) Paris 1815, Bd. II, Artikel: Anatomie pathol. und besonders Bd. XII (Artikel: Encephaloides). Nicht Bd. VII, wie einzelne Autoren, u. a. auch H. Lebert noch anführen.

[4]) Ich fand diese Abhandlung in: Traité inédit. sur l'anatomie par R. T. H. Laënnec, herausgegeben und mit einer Vorrede versehen von V. Cornil. Paris 1884. 77 S. 8°.

Laënnec unterschied auf Grund seiner Forschungen 1. homologe und 2. heterologe Geschwülste.

Erstere bestehen aus solchen Geweben, welche im menschlichen Körper eine Analogie haben, letztere setzen sich aus solchen Geweben zusammen, welche keine Analogie mit normalen Geweben im menschlichen Organismus besitzen und durch krankhafte Zustände erzeugt werden.

Von den ersteren gibt es soviel Arten, als es Gewebe im menschlichen Körper gibt.

Zu den letzteren rechnete er den Tuberkel, den Zirrhus, das Enzephaloid und die Melanose[1]), die bisher noch nicht beschrieben war. Laënnec selbst kannte sie nur unvollkommen. Den Tuberkel, den er irrtümlich als ein dem Karzinom verwandtes Produkt ansieht, scheiden wir an dieser Stelle aus.

Der Zirrhus ist, nach Laënnec, nicht, wie bisher allgemein angenommen wurde, als Vorstadium des Krebses anzusehen, sondern als eine ganz besondere Gattung von Krebs, ausgezeichnet durch Härte und faserige Struktur[2]). Auch unterscheidet Laënnec verschiedene Arten von Squirrhe, z. B. Squirrhe pancreatoide, napiforme usw.

Im Gegensatz zu diesem harten Krebs, unterschied Laënnec den weichen Krebs, den er mit „Encephaloides“[3]) oder „Matière cérébriforme“ bezeichnete, (identisch mit dem Fungus haematodes usw. der englischen Autoren aus dieser Zeitepoche)[4]).

„Je désigne“, sagt Laënnec, „sous ce nom une des matières morbifiques, qui forment le plus souvent les tumeurs, appelées vulgairement squirrheuses ou cancéreuses.“

Diese Bezeichnung wandte Laënnec deshalb an, weil die „matière“ der Hirnsubstanz sehr ähnlich sieht. Er beklagt es sehr, daß zu seiner Zeit, selbst bei guten Chirurgen, die Kenntnis der Krebskrankheit so mangelhaft war, daß z. B. Atherome, Steatome zu den Krebsen gerechnet wurden.

Laënnec bemühte sich nun, das Problem der Entstehung und des Wachstums des weichen Krebses zu vertiefen und bezeichnete folgende drei Perioden als die wichtigsten bei dieser Frage:

Erstes Stadium: „Plusieurs des matières morbifiques, qui n'ont pas d'analogie dans l'économie animale saine“ vereinigen sich; — dieses Stadium nannte er das der „crudité“.

Zweites Stadium: Jede dieser Materien „passe successivement à des états différents“, — die physikalischen Zeichen für dieses Stadium sind sehr verschiedener Natur.

Drittes Stadium: Viele dieser Materien befinden sich in einem Tumor, entweder „juxt apposées oder infiltrées et pénétrées, l'une par l'autre“.

Das Studium der einzelnen Materien hält Laënnec nun für sehr wichtig, und besonders studierte er die „Matière cérébriforme“. Diese macht drei Stadien durch:

1. enzystiert,
2. in unregelmäßigen Massen ohne Zyste,
3. Infiltration in das Gewebe eines Organs.

---

[1]) Vgl. Bullet. de la Société de l'école de médicine, 23./1. 1806.

[2]) Vgl. Cruveilhier: Traité d'anatomie pathologique générale. 1854. T. III, p. 271.

[3]) Im Dictionnaire des sciences médicales. 1815. Bd. 12. (Ἐνκέφαλον und εἶδος = Encephaloides.)

[4]) Vgl. S. 85. Vgl. auch Bd. II, S. 304.

Laënnec fertigte feine Schnitte von den Präparaten an und beschrieb nun, soweit er makroskopisch den Prozeß verfolgen konnte, (das Mikroskop nahm er noch nicht zu Hilfe), dieses Développement folgendermaßen:

Erstens: Stadium der „Crudité“ (dabei beobachtete er die lobuläre Anordnung der Materie).

Zweites Stadium: die Materie wird homogen und entwickelt sich allmählich zur Ähnlichkeit mit der Gehirnmasse.

Das dritte Stadium bezeichnet er mit „Ramollissement“. Die Materie wird geleeartig, vermischt sich mit Blut, sieht rotbraun aus und beginnt im Zentrum „avec une dépression en forme de godet“[1]).

Obwohl Laënnec den Ausdruck „Dégénération“ in die Pathologie einführte, so legte er doch dem dritten Stadium des Krebswachstums diese Bezeichnung nicht bei; denn, wie er selbst anführt, verstand er unter „Dégénération“:

„La déposition d'une matière accidentelle dans les interstices d'un tissu naturel et la transformation, qu'elle produit peu à peu de ce tissu en une matière, semblable à elle même.“

Also, Degeneration bedeutete für Laënnec eine Substitution eines pathologischen Gewebes an Stelle des normalen.

Den Sitz des weichen Krebses verlegte Laënnec hauptsächlich in die inneren Organe (Lunge, Leber, Mediastinum usw.); er studierte den Krebs in den inneren Organen sehr gründlich und verfolgte ihn bis in die Gefäße und in den Ductus thoracicus.

Laënnec hat sich also um die Erforschung der Krebskrankheit große Verdienste erworben. Zum ersten Male finden wir hier eine wirklich wissenschaftliche Einteilung der Geschwülste, eine genauere, wenn auch noch sehr rohe, pathologisch-anatomische Beschreibung des Wachstums des Karzinoms und die Feststellung, daß Zirrhus nicht ein Vorstadium des Krebses, sondern eine selbständige, besondere Gattung von Krebs darstelle.

Laënnec hat zum ersten Male die Beziehungen der Organgewebe zu den krebsigen Produkten durch vertieftes Forschen klarzulegen gesucht.

Diese Ergebnisse Laënnec's sind von großem Einfluß auf die späteren Studien der Krebskrankheit geworden und haben fast bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts ihre Geltung behalten. Durch die Aufstellung seines „Encephaloids“ richtete Laënnec allerdings wieder große Verwirrung unter den Forschern seiner Zeit an, da Laënnec das Encephaloid als identisch mit dem Fungus haematod. — Sarcoma medull. der englischen Autoren bezeichnete, während die anderen französischen Autoren aus dieser Zeit, z. B. A. Boyer[2]), unter Fungus haematod. nur Blut- und Gefäßgeschwülste verstanden.

Einer der hervorragendsten Schüler Bichat's, wohl der glücklichste und erfolgreichste Operateur seiner Zeit, aber auch ein ebenso tüchtiger Anatom, war

Guillaume Dupuytren[3]), der sich mit der Krebskrankheit nicht so intensiv wie Laënnec beschäftigte, aber doch für einige Punkte der Laënnec'schen Lehre die Priorität für sich in Anspruch nahm[4]).

---

[1]) Altfranzösische Bezeichnung für „verre“.

[2]) Chirurg in Paris. 1757—1833, in seinem Werk: Traité des maladies chir. etc. Vol. I. Art.: Fung. haematod. Paris 1816.

[3]) 1775—1835.

[4]) Vgl. Bibliothèque méd. 1804—05. T. VIII, p. 97.

Wichtig sind jedoch die Experimente[1]), die Dupuytren anstellte, um über die Ansteckungsfähigkeit des Krebses Aufschluß zu erhalten. Er führte z. B. Krebsteile in den Magen von Tieren ein, spritzte auch Krebsprodukte in die Venen, — allerdings alles mit negativem Erfolg.

Bemerkenswert ist, daß Dupuytren unter Cancer nur den Squirrhe verstand, während er den Fung. medull. (Maunoir), das Sarcome medull. (Abernethy) und das von Laënnec beschriebene Enzephaloid mit Karzinom bezeichnete.

An dieser Stelle wollen wir aus dieser Zeitepoche noch die Ansicht eines anderen berühmten Chirurgen aus der Schule von Montpellier erwähnen, der sich mehr mit der ätiologischen, als mit der pathologisch-anatomischen Seite der Krebsfrage beschäftigte.

Diese Chirurg war Jaques Delpech[2]), der von der Anschauung ausging, daß der Krebs einer im Organismus selbst liegenden Diathese[3]) seinen Ursprung verdanke[4]).

„Les attributs essentiels du cancer sont trop peu connus, pour qu'on puisse en donner une définition exacte; néanmoins dans l'état actuel de la science, le cancer paraît consister dans une diathèse, en vertu de laquelle on voit se développer un ou plusieurs organes nouveaux, qui peuvent prendre une extension indéfini, qui tendent à une ulcération plus ou moins prochaine et qni entrainent la destruction de la vie, soit par l'altération directe de quelque fraction importante, soit par l'épuisement des forces."

Delpech unterschied zunächst einen Cancer „aigu" und „chronique", ferner einen Cancer „constitutionel" und „accidentel" (durch Reizung und Trauma entstehend).

In der Therapie ist er, wie alle Anhänger der Diathesenlehre, die uns noch vielfach beschäftigen wird, ein Pessimist; die Operation wäre nur dann erfolgreich, wenn sie vollständig und gründlich vorgenommen werden kann, anderenfalls wachse der Krebs nur um so schneller.

In den französischen Schulen war es zu einer löblichen Gewohnheit geworden, daß über den Stand der Krebsfrage von Zeit zu Zeit von dazu berufenen Autoritäten in Enzyklopädien oder anderen größeren Sammelwerken zusammenhängende Referate erstattet wurden; wir haben ein solches zuletzt aus dem Jahre 1757 von Le Dran[5]) angeführt und werden noch späterhin Gelegenheit haben, auf diese Artikel zurückzukommen.

Eine hervorragende Arbeit in solch einem Sammelwerk[6]) aus dem Jahre 1812 bildet nun der von den zwei ausgezeichneten Kennern der Krebskrankheit, Gaspar-Laurent Bayle[7]) und I. B. Cayol[8]), verfaßte Artikel „Cancer".

---

[1]) Vgl. Considérat. générales sur le Cancer par M. Viel-Hautmesnil. Paris 1807. Nach Bayle und Cayol.

[2]) 1772—1832.

[3]) Wir werden an einer anderen Stelle im Zusammenhang noch auf die Diathesenlehre zurückkommen. Vgl. Bd. II, S. 82, 345, 388, 688, 1153; Bd. IV, S. 37, 89, 106, 422, 468.

[4]) Vgl. Précis élémentaire des maladies réputées chirurgic. Paris 1816. T. III, p. 494.

[5]) Vgl. S. 61.

[6]) Dictionnaire des sciences médicales. T. III. Paris 1812. Artikel „Cancer". S. 537—679. Das Literaturverzeichnis umfaßt 35 Nummern.

[7]) 1774—1816. Näheres über G. L. Bayle siehe im Bd. II, S. 59, Anm. 14 und an vielen anderen Stellen; Bd. III$_2$, S. 6, 20, 54 f., 93 usw.; Bd. IV, S. 12, 34, 120, 124 usw.

[8]) Jean Bruno, Prof. d. Charité in Paris. Geboren 1787, gestorben 1856.

Während Le Dran, noch von der Cartesianischen Lymphtheorie beeinflußt, seine Artikel verfaßte, haben Bayle und Cayol unter dem Einfluß von Laënnec gestanden.

Le Dran, und ebenso später Peyrilhe, vertraten die lokalistische Natur des Krebses, Bayle und Cayol waren Anhänger der Diathesenlehre.

Gemäß den Lehren Bichat's und Laënnec's, setzt sich der Krebs nur aus zwei Geweben, dem Squirrhe und der Matière cérébriforme, einzeln oder vermengt zusammen; aus den fünf anderen Geweben (Corps fibreux, Melanose, tubercule, le cartilage accidentel et le fibro cartilage accidentel) entstehen die anderen Tumoren.

Der Squirrhe hat einen lobulären Bau mit festem, die Matière cérébriforme mit weniger festem Gewebe.

Bayle und Cayol konnten schon den Krebssaft aus dem Krebs auspressen:

„Une matière semblable à de la sérosité lactescente."

Bayle und Cayol trennten zum erstenmal von dem „Cancer ulceré" die „Ulcères cancéreux", die sie in solche primitiver und konsekutiver Natur schieden.

Die ersteren, — bisher als Noli me tangere bezeichnet, — vorwiegend im Gesicht, — heilen nie. Die konsekutiven Ulcères cancéreux entstehen aus einem luetischen oder skrofulösen Geschwür.

Ein ferneres Verdienst dieser beiden Autoren ist die Trennung verschiedener Tumoren von den Krebsen, die bisher allgemein als krebsig angesehen wurden.

So wiesen sie nach, wie auch vor ihnen schon andere Autoren, daß besonders viele Mammatumoren, die in Zysten, Corps fibreux, Lymphknoten und chronischer Mastitis bestehen, und die allgemein, selbst von van Swieten[1]) noch, für krebsig gehalten wurden, nicht krebsiger Natur wären, und daß diese diagnostischen Irrtümer den zu damaliger Zeit in großer Zahl vorhandenen Charlatanen zugute kämen, die sich dann auf die Heilung derartiger angeblicher Krebsleiden berufen konnten.

Ebensowenig hielten Bayle und Cayol die nach einem Partus entstehenden sog. Squirrhes laiteux für krebsiger Natur, sondern für chronische Phlegmasien.

Allerdings leugnen die Autoren nicht, daß aus chronischer Mastitis auch Krebs entstehen kann.

Wie wir schon oben hervorgehoben haben, sind die beiden Verfasser Anhänger der Diathesenlehre, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Woher entsteht ein großes Leberkarzinom bei einem Rektumkarzinom?
2. Woher kommen die Rezidive?
3. Woher die Kachexie?

Nur die Diathesenlehre macht diese Erscheinungen erklärlich.

Ätiologisch haben alle kanzerösen Krankheiten ein und dieselbe Ursache, aber welcher Art diese wäre, — darauf antworten die Autoren mit „Ignoramus". — Weder die Atra bilis, noch die Lymphe ist die direkte Ursache der Krebsbildung.

Bayle und Cayol erkennen nur Gelegenheitsursachen an, und zwar okkasionelle (Alkoholismus, Zölibat, Hämorrhoiden usw.) und lokale (Trauma, Korsettdruck bei Mammakrebs, chronische Reizungen!).

[1]) Comment. in Aphorismen 490.

Diese Ursachen lösen bei bestehender Diathese, deren es je eine für Haut, Drüsen und Nerven gibt, den Cancer aus.

In sehr verständiger Weise raten die Autoren, nie aus einem Symptom allein, die Diagnose auf Cancer zu stellen, sondern sorgfältig auch auf andere Erscheinungen, die sie näher beschreiben, zu achten.

Prognostisch gilt ihnen der harte Zirrhus, den sie für das erste Stadium des Krebses halten (vgl. dagegen die Laënnec'sche Deutung!), besonders der „Squirrhe indolent", als die günstigste Form des Krebses. Dagegen halten sie den wirklichen Krebs für unheilbar.

Die Verfasser haben aber auch schon kanzeröse Ulzera vernarben sehen und haben darüber an anderer Stelle Mitteilung gemacht[1]).

Der zweite Teil ihrer bedeutenden Arbeit beschäftigt sich mit der Krebserkrankung der einzelnen Organe. In sehr fleißiger und sorgfältiger Art haben sie fast alle inneren Organe bis auf die Gefäße in bezug auf Krebserkrankung untersucht und sich als vorzügliche Kenner auf diesem Gebiete erwiesen.

Hervorheben will ich an dieser Stelle nur, daß sie die Sarkozele des Hodens, die bisher immer als krebsig angesehen wurde, für nicht krebsiger Natur erklärten.

Auf diesen speziellen Teil ihrer Arbeit, ebenso, wie auf den therapeutischen, kommen wir noch an einer anderen Stelle zurück. (Vgl. Bd. II, S. 82, 143, 152, 357 usw.; Bd. III_2, S. 20, 54, 184, 439; Bd. IV, S. 124.)

Die humoral-pathologische Richtung der Bichat'schen Schule.

Die Entzündungstheorie.

Durch Laënnec, Bayle und Cayol ist die Krebsfrage um ein gutes Stück vorwärts gebracht worden, da diese Autoren auf solider, positiver Grundlage ihres Meisters und Lehrers Bichat und der von englischen Autoren ausgehenden Ära der Solidarpathologie weiter arbeiteten.

Andere Schüler Bichat's jedoch huldigten mehr der vitalistischen Richtung ihres Lehrers und suchten zugleich, von der seinerzeit sehr verbreiteten und anerkannten Brown'schen Lehre (Erregungstheorie) beeinflußt, die Krebsfrage nach dieser Seite hin weiter zu studieren, besonders in ätiologischer und klinischer Beziehung.

Man kann nun nicht behaupten, daß dadurch das Krebsproblem eine Förderung erhalten hat. — Im Gegenteil, — um Jahrhunderte zurück brachte die Lehre des Hauptvertreters dieser Richtung,

François Josef Victor Broussais[2]),

die Krebsforschung, weil seine Theorie auf einseitigster Spekulation aufgebaut war. Nichtsdestoweniger müssen wir uns aus historischen Gründen mit dessen Krebstheorie beschäftigen, weil diese sog. „physiologische Medizin" 20 Jahre lang, sowohl in Frankreich, als auch in anderen

[1]) Observat. im Bullet. de la faculté 1810. Von Nicod.
[2]) Geboren 1772, gestorben 1838. Kliniker in Paris.

Ländern, großen Anklang fand. und selbst bedeutende Ärzte zu ihren Anhängern zählte.

Broussais' Entzündungstheorie verdrängte eine Zeitlang die Lymphtheorie, wie diese die Theorie von der Atra bilis.

Obwohl schon vor Broussais, zwei englische Autoren, Henry Fearons[1]) und William Nisbet[2]) die entzündliche Natur des Krebses behaupteten, war doch Broussais derjenige, der diese Theorie vollständig ausbaute und mit aller Entschiedenheit vertrat.

In seinem Hauptwerk[3]) faßt er in 468 Leitsätzen seine Theorie zusammen.

Speziell über den Krebs handeln die Abschnitte 192—195:

§ 192: „Le cancer extérieur produit de la dégénération irritative des tissus, où prédominent l'albumine et la graisse est toujours accompagné d'inflammation; il n'est pas incurable, tant qu'il n'est que local."

§ 193: „L'inflammation du Cancer extérieur se répète par sympathie dans les principaux viscères; mais le cancer ne s'y développe que par suite de cette inflammation. Il peut même ne pas s'y former; la diathèse cancéreuse n'est donc pas si fréquente, qu'on le croit."

§ 194: „Les progrès du Cancer sont toujours en raison de l'inflammation, qui s'y trouve."

§ 195[4]): „Toutes les inflammations et subinflammations peuvent produire le cancer."

Broussais steht allerdings auf dem Boden der Lehren Bichat's, er erkennt auch die Lehren Laënnec's an, aber diese beiden Forscher hatten sich um die ätiologische Seite, um die Ursachen der Krebsentstehung nicht weiter gekümmert.

Broussais bekämpfte die Behauptung Laënnec's, daß der Krebs in gesundem Gewebe entstehen könnte und suchte diese Lücke in der ätiologischen Krebsforschung durch seine Entzündungstheorie auszufüllen[5]).

„Or cette connaissance, qui constitue l'étiologie de ces altérations de texture, nous les fait voir tellement dépendantes des divers modes d'irritation organique, qu'elles sont partie intégrante de l'histoire de l'inflammation et de celle de la nevrose: c'est dire assez, qu'elles rentrent dans la pathologie comme un complément indispensable et placé directement sur la ligne de la gangrène et de la suppuration."

Broussais kennt nur zwei Formen des Krebses, den Zirrhus und das Enzephaloid, die beide aus derselben Ursache, — der Irritation, — entstehen, „parce qu'elles sont comme eux de l'albumine accumulée par l'irritation dans les vacuoles de ces tissus. Les lames, qui en séparent les lobules sont aussi celles de ce tissu."

[1]) An treatise on cancers with a new and successful method of operating cancer of the breast and testis, London 1784 (deutsche Übersetzung a. d. Englischen, Duisburg 1790, kl. 8°, 102 S.).

Vgl. auch Bd. II, S. 116; Bd. III_2, S. 183; Bd. IV, S. 12, 22, 40, 472.

[2]) An Inquiry into the History Nature Causes and different Modes of Treatment of Scrofula and Cancer. London 1794. Vgl. auch Dr. William Nisbet's med. prakt. Handbuch oder Anweisung zur Kur innerlicher und äußerlicher Krankheiten. A. d. Englischen übersetzt und mit Anmerkungen begleitet von Christian Friedr. Michaelis. Zittau und Leipzig 1795, kl. 8°, 232 S. (Über den Krebs S. 202.)

[3]) Ich benutzte: Examen des Doctrines Médicales des Systèmes de Nosologie. Paris 1821. 2 Bde. 8°. Bd. I 332 S., Bd. II 841 S.

[4]) Nicht § 95, wie Lobstein (vgl. späterhin) irrtümlich angibt.

[5]) Bd. II, S. 700.

Die kleinen Gefäße gehen durch den Druck der Eiweißmasse zugrunde. Die Degeneration entsteht infolge einer „nutrition vicieux".

Über das eigentliche Wesen des Cancers und über dessen Therapie spricht sich Broussais folgendermaßen aus:

„Le Cancer n'est point une maladie particulière, ni primitive; s'il est permis d'en appeler à mon expérience j'ajouterai, que depuis que j'ai contracté l'habitude d'éteindre complément l'irritation des son début je n'observe ces dégénérescences, si ce n'est chez les personnes, qui ont négligé les moyens de guérison dans le principe, ou qui se sont procuré des rechutes multipliées."

Diese Therapie Broussais' bestand bekanntlich in der schwächenden oder revulsorischen Methode durch häufig wiederholte Blutentziehungen, — daher auch „Vampyrismus" genannt — und hat unzählige Krebskranke vorzeitig ins Grab gebracht[1]).

Wie schon vorhin erwähnt, hat die Broussais'sche Theorie die Krebsfrage wieder um Jahrhunderte zurückgebracht. Broussais selbst ist sich, angesichts der Forschungen eines Bichat, Laënnec, Bayle und Cayol, dieser Tatsache wohl bewußt gewesen; denn er sagt selbst über seine Theorie, daß sie „peu diffère de la grossière théorie des anciens."

Nichtsdestoweniger hat diese Lehre, sowohl bei seinen Landsleuten, als auch im Auslande, warme Anhänger und Verteidiger gefunden, und ein Jahr später veröffentlichten Breschet[2]) und Ferrus[3]) ihren Artikel „Cancer" im Dictionnaire de Médecine[4]), der maßgebend sein sollte für den damaligen Stand der Krebsfrage.

Diese beiden Autoren erweisen sich als eifrige Anhänger der Broussais'schen Lehre, und wir müssen bei der Bedeutung, die der „Dictionnaire de Médecine" für die damalige Zeit hatte, etwas ausführlicher auf diesen Artikel eingehen.

Breschet und Ferrus erklären den Squirrhe als: „une induration produite par l'exhalation et le séjour d'une matière concrescible dans les alvéoles de nos tissus, par suite d'une irritation," — die übrigen Krebsarten, — als solche bezeichnen sie die Ulcères carcinomateux, die Matière cérébriforme, den Fungus haematod. und das Sarcome médullaire, betrachten sie „comme la dégénérescence produite par une inflammation secondaire, qui determine la fonte (Schmelzung) des tissus, qui existaient déjà dans une condition morbide."

Wie Broussais, behaupteten auch diese Autoren, daß es ohne Entzündung keinen Cancer gäbe.

Sie suchen nun noch weiter diese Theorie auszubauen und erklären die Entstehung des Krebses aus einer Entzündung folgendermaßen:

Durch die Entzündung erlangt die gereizte Stelle eine erhöhte vitale Kraft, es strömt mehr Blut zu, die Kapillaren erweitern sich, dadurch wird eine Flüssigkeit ausgeschwitzt, — die „Matière coagulable". Durch Beseitigung dieses Affluxes kann die Krankheit gehoben werden, gelingt dies nicht, dann wächst diese Materie — der Entzündungsvorgang geht

[1]) Broussais starb übrigens selbst an einem Rektumkarzinom. (Vgl. Joh. Jacob Staub: Schweizerische Zeitschrift für Natur- und Heilkunde, herausgegeben von Pommer. N. F. Zürich 1839. S. 367. Auch Fermey und Talma starben an Mastdarmkarzinom, das damals noch zu den seltenen Erkrankungen gezählt wurde.)

[2]) Gilbert Breschet, geboren 1784, gestorben 1836, Prof. der Anatomie in Paris.

[3]) Guillaume Marie André Ferrus, geboren 1784, gestorben 1864, erst Prosektor von Boyer, später berühmter Irrenarzt.

[4]) T. IV, 1822, S. 131—220.

vorüber, und es bleibt ein Knoten — der Kern — zurück, der den Ausgangspunkt des Krebses bildet. Der Krebs ist also im Beginn eine lokale Krankheit.

Die ausgeschwitzte Materie ist schwer resorbierbar und kann lange Zeit stationär bleiben, bis durch akzidentelle Ursachen eine neue Entzündung hinzutritt, die dann die Materie resorbiert. Das Wachstum des Krebses erfolgt durch zu starke Ernährung durch die „Lymphe coagulable“ (der englischen Autoren). Der Krebs kann sich in eine knochenförmige oder knorplige Masse umwandeln, oder es entsteht ein Fungus durch Ausdehnung der Kapillaren.

Die Lymphe bestimmt den anatomischen Charakter des Krebses; ob er hart oder weich ist, hängt von der Menge der Lymphe ab.

Folgerichtig steht der Squirrhe, nach der Ansicht dieser beiden Autoren, auf derselben Stufe, wie die Narbenbildung und jede andere Verhärtung.

Der Cancer bildet das zweite Stadium des Squirrhe und unterscheidet sich von diesem durch die hinzugekommene neue Entzündung und durch die „Dégénérescence“.

Diese neue Entzündung und das daran sich anschließende „Ramollissement“ erzeugen bei lebendigem Gewebe (Squirrhe) den Cancer, — bei totem Gewebe (Detritus) das Karzinom (identisch mit Fungus, Matière cérébriforme, Sarcome medull. etc.).

Die Verfasser unterscheiden außerdem noch ein Carcinom mélané, fongoide und haematode.

Der übrige Teil dieser Arbeit handelt über die klinischen Erscheinungen und Erkrankungen der einzelnen Organe, und werden wir noch späterhin Gelegenheit haben, darauf zurückzukommen. (Vgl. Bd. II, S. 60, 599, 1163.)

Lobstein's Lymphtheorie.

Wir haben gesehen, wie einzelne Schüler Bichat's den solidarpathologischen Standpunkt in der Krebsfrage verließen, und mehr humoral-pathologischen Anschauungen huldigten.

Breschet und Ferrus hatten die alte Hunter'sche Lymphtheorie wieder aufs Tapet gebracht, und J. F. Lobstein[1]), ein Schüler Laënnec's, veröffentlichte einige Jahre später eine neue Theorie über die Krebsentstehung, die auf der Hunter'schen Lymphtheorie und der Broussais'schen Entzündungstheorie basierend, zugleich auch die Lehren seines Lehrers Laënnec berücksichtigte.

Nach Lobstein ist die Lymphe diejenige Substanz. aus der sich alle Gewebe und Tumoren entwickeln.

[1]) Johann Friedrich Daniel Lobstein, Professor in Straßburg, machte sich durch Verschwendungssucht und unmoralischen Lebenswandel daselbst unmöglich und endigte im Elend als Bandagist in New York, 1840. Es gab übrigens drei Professoren dieses Namens in Straßburg; der älteste, Johann Friedrich, geboren 1736, gestorben 1784, dessen Sohn Johann Georg Christian Friedrich Martin, geboren 1777, gestorben 1815, und unser Autor, der ein Neffe des Erstgenannten war. Irrtümlicherweise wird nun von dem Bearbeiter in dem Gurlt-Hirsch'schen Biographischen Lexikon das Werk, um das es sich hier handelt: „Traité d'Anatomie pathologique“, dessen erster Band (568 S. 8°) in Paris 1829 erschien, — der zweite Band (656 S. 8°) erschien erst im Jahre 1833, — das Ganze ist unvollendet geblieben, — dem Sohn des alten Lobstein zugeschrieben. Dies ist jedoch unmöglich, da in dem Werk Broussais's Lehre, die erst 1821 erschien, erwähnt wird, und Lobstein Fils schon 1815 starb. Die Vornamen auf dem Titelblatt sind allerdings nicht ausgeschrieben und nicht vollständig. J. F. heißen sie alle Dreie, — daher wohl der Irrtum.

„Nous voyons“ (Bd. I, S. 360), sagt er von dieser Lymphe, „se coaguler et se transformer en pulpe molle, passer par différens dégrès de densité, prendre un aspect réticulaire ou poreux, premier rudiment d'organisation, offrir comme second degré des tâches rouges, puis des stries et enfin des vaisseaux sanguins constituer plus tard des fausses membranes, qui lient entre eux des organes contigus et finissent par dégénérer elles-mêmes en tissu cellulaire lamineux parfaitement identique au tissu primitif.“

Auf diese Weise entstehen alle Arten von Geweben.

Lobstein hat allerdings die alles schaffende Lymphe, die er daher mit „plastischer Lymphe“ bezeichnete, nur einmal gesehen, und zwar[1]):

„Dans l'intérieur d'une artère, dans laquelle elle s'était exhalée entre deux ligatures.“

Diese „Lymphe plastique“ nennt Lobstein nun euplastisch, wenn sie eine „tendance marquée à la solidification et à l'organisation“ hat; aus ihr entstehen durch die Force formatrice die „tissus homologues“ (Laënnec's). Den ganzen Vorgang bezeichnet er mit Homöoplasie.

Unter Heteroplasie verstand Lobstein folgenden pathologischen Vorgang[2]):

„Des substances étrangères à l'économie animale, qui deposées peu à peu dans les interstices des parties, les forcent à leur ceder la place, soit en les pénétrant, soit en convertissant leur propre nature.“

Lobstein unterscheidet vier derartige Substanzen:

„La substance tuberculeuse, lardacée, squirrhe cancéreuse und fongus médullaire.“

Bei der „Substance squirrhe cancéreuse“ konnte er mit der Lupe zwei Substanzen unterscheiden, eine „opaque fibreuse“, die noch einige Organisation zeigt „et formant des aréoles, qui renferment la seconde substance“; diese ist mehr oder minder „diaphane“, oft einer Hornsubstanz („corne“) ähnlich — späterhin wird sie „cérébriforme“ und bildet dann den Übergang von der zirrhösen in die kanzeröse Substanz. Der Squirrhe ist also nichts anderes, als das erste Stadium des Krebses.

Diese Substanz bildet sich in den Lymphkapillaren infolge chronischer Entzündung. Die Lymphe wird verändert, und es wird eine neue Materie erzeugt, die durch Ernährung weiter wächst.

Lobstein vergleicht dieses neu sich bildende Molekül mit einem Molekül bei dem Fötus, das, sobald es erst einmal da ist, sich zu einem Organ entwickelt, wie z. B. das Larynxmolekül zu einem Larynx; — ebenso wächst das neu entstandene Molekül, das aus der Lymphe entsteht, zum Cancer aus.

Dieses Lymphmolekül steht in Dysharmonie mit den normalen Geweben, es ordnet sich nicht den allgemein biologischen Gesetzen des Organismus unter; es wächst nicht, wie bei der euplastischen Lymphe und der Homöoplasie, regulär, sondern unregelmäßig und ist ein Feind des Organismus, daher nannte Lobstein diese Lymphe „kakoplastisch“.

Diese Art Lymphe hat Neigung zu erweichen und zu verflüssigen, und zwar geschieht dies infolge Bestrebens des Organismus, die fremde Substanz zu eliminieren, die am besten in flüssigem Zustand durch die Gefäße ausgeschieden werden kann.

Diese Hypothese Lobstein's ist, wenn man sie ihres Beiwerks entkleidet, sehr beachtenswert. Die Keimbildung, die Art, wie Lobstein sich die Cancerbildung als außerhalb der normalen Gesetze der

[1]) Bd. I, S. 363.
[2]) Ibidem, S. 369.

Organisationsbildung stehend, vorstellt, ist für die Forscher der neueren Zeit ja auch der Grundgedanke zur Aufstellung ihrer Theorien gewesen (z. B. für Klebs, Ribbert u. a., die an Stelle des Lymphmoleküls die Epithelzelle setzten).

Die Entstehung der heteroplastischen Tumoren ist, nach Lobstein, nur möglich bei allgemeiner Diathese; die homöoplastischen Tumoren sind lokaler Natur.

Lobstein unterscheidet einen Cancer occultus, wenn sich aus dem längere Zeit bestehenden Zirrhus „bourgeons charnus" (Vegetationen) bilden, die durch Spalten von einander getrennt sind; aus diesen wird später das „Ulcère cancéreux"; den Fungus médullaire Maunoir's, den die Franzosen zu seiner Zeit als das letzte Stadium des Cancers ansahen, hielt Lobstein, ebenso wie Maunoir, für eine Krankheit sui generis.

Die Zerstörung richtet der Cancer durch den „pus ichoreux" an, der so scharf[1]) ist, daß er alles wegfrißt. Die Arterien widerstehen am längsten. Aber dieser Ichor ist nicht kontagiös. Lobstein beruft sich dabei auf die Experimente von Alibert und Biett[2]), die sich selbst die Jauche mit negativem Resultat eingeimpft und Hunde die Jauche hatten inhalieren lassen. Lobstein stellte selbst eine chemische Untersuchung der Krebsmasse an und fand folgende Zusammensetzung:

Albumen = 2 grains; Gelatine = 20 grains; fibrine = 20; Matière grasse et fluide = 10,0; Eau = 20 grains.

Die Ausbreitung des Krebses erfolgt auf folgenden Wegen: 1. par continuité de tissus, 2. par le tissu cellulaire, 3. par les vaisseaux lymphatiques, 4. eventuell par les nerfs.

Lobstein hat jedenfalls, trotz seines humoral-pathologischen Standpunktes, wie wir schon oben auseinandergesetzt haben, in bezug auf das Wesen des Krebses neue Gesichtspunkte berührt, die, ihres humoralpathologischen Beiwerks entkleidet, späterhin die Grundlage für modernere Theorien abgegeben haben; daß Lobstein der erste war, der diese Hypothesen, wenn auch in anderer Form, aufstellte, ist von keinem Autor bisher erwähnt worden. Lobstein's Abhandlung, soweit sie überhaupt gelesen und gekannt ist, hat heute für die meisten Autoren nur noch historisches Interesse. Seine Theorien fanden in England an Astley Cooper und in Deutschland an Walther warme Anhänger.

Die Sekretionstheorie.

Zu derselben Zeit ungefähr erschien der „Précis d'Anatomie pathologique"[3]) von Gabriel Andral[4]), dem berühmten, inneren Kliniker und Nachfolger von Broussais auf dem Lehrstuhl der klinischen Medizin an der Pariser Fakultät[5]).

Während bis dahin sich hauptsächlich Chirurgen mit der Krebsfrage

[1]) Die Krebsjauche hatte Crawfort (Philos. Transact. 1790, vol. 80, p. 2) chemisch untersucht, mit Schwefelsäure brauste sie auf, mit Veilchensirup nahm sie grünliche Farbe an. Vgl. auch S. 80.

[2]) Descript. des maladies de la peau. 1806, p. 118 (nach Lobstein).

[3]) Paris 1829. 3 Bde. 8°, Bd. I 579 S., Bd. II 458 S., Bd. III 906 S.

[4]) Geboren 1797, gestorben 1876.

[5]) Wir werden uns noch späterhin bei der Pathologie des Blutes der Karzinomatösen mit diesem Autor beschäftigen müssen. Vgl. Bd. II, S. 369, 443 und an vielen anderen Stellen.

beschäftigt hatten, war Andral einer der ersten inneren Kliniker, der diesem Problem seine Aufmerksamkeit schenkte. Seine Ansichten über das Wesen des Cancers hat er allerdings nicht zusammenhängend geschildert, sondern nur zerstreut finden wir in dem genannten Werke Anschauungen vertreten, die allerdings fast vollständig humoral-pathologischer Natur sind. Andral war ein Anhänger Broussais', doch hielt er sich in der Therapie fern von dem Vampyrismus seines Lehrers und Vorgängers.

Laënnec, Bayle und Cayol hatten den Cancer eine Krankheit sui generis genannt, und pathologisch-anatomisch als eine „Lésion de structure" bezeichnet.

Die Broussais'sche Schule bekämpfte diese Ansicht, und Andral ging hierin wohl am weitesten.

„Le Cancer", sagt er[1]), „n'est pas une altération à part." Jede Störung in der Ernährung oder der Sekretion kann einen Cancer hervorrufen.

„Cette expression, toute métaphorique, qui appartient à l'enfance de la science, comme celle d'inflammation, n'indique que la terminaison commune d'altérations très différentes les unes des autres."

Sobald diese Störungen sichtbar werden, durch eine Ulzeration, „qui étend de plus ses ravages . . . en produisant dans toute l'économie un trouble général en rapport avec la gravité de l'affection locale, — voilà le Cancer!" ruft Andral emphatisch aus!

Diese Definition ist für den Praktiker, nach Andral, vollständig ausreichend!

Nach Andral beruht die ganze Pathologie auf Störungen (Lésions), der Sekretion, Ernährung, Zirkulation und Innervation[2]).

Die „Lésions de sécretions" können hervorrufen „Produits inorganisables" (z. B. Pus) und „organisables". Letztere können nun zu veritablen Geweben werden, entweder zu solchen, die bereits im Organismus vorhanden sind, — dann sind es analoge Gewebe, — oder sie bleiben in der Entwicklung zurück, dann werden sie zu einem „trame[3]) cellulofibreuse".

Die Materie selbst kann entweder eine homogene Struktur haben, ähnlich dem geronnenen Fibrin, oder sie ist heterogen, aus einer filamentösen Struktur und Lobuli, die von Blutgefäßen begrenzt werden, und aus festen und flüssigen Teilen bestehend.

Der Organismus hat nun das Bestreben, diese fremde Masse zu eliminieren; dies geschieht durch die Entzündung; es tritt entweder eine Vernarbung oder eine Gangrän ein.

Die Hauptsubstanz des Krebses besteht, nach Andral, in einer Fibrinmasse, die in den Gefäßen koaguliert und sich dann organisiert.

Andral war ein Feind aller Spezialisierungen, Einteilungen und Abarten des Krebses und unterscheidet nur das „Sarcome commun" (Abernethy), den Squirrhe und den Fungus haematodes. Der Squirrhe ist ein „produit morbide organisable", gefäßlos, in reguläre Lobuli eingeteilt, die durch fibröse Stränge geteilt sind.

Anatomisch verstehe man unter Zirrhus nichts anderes, als eine Hypertrophie und Induration des Zellgewebes; diese pathologisch-

[1]) Bd. I, S. 501.
[2]) Bd. I, Sect. III.
[3]) Trame vom lat. Trama = Fäden eines Gewebes.

anatomische Bezeichnung ist zuerst von Andral in die Pathologie eingeführt worden.

Der Krebszirrhus, der durch eine Störung der Ernährung des Zellgewebes und durch eine „sécrétion morbide“ entstehe, enthält die „Matière morbide“; organisiert sich diese und bleibt sie fest, dann entsteht der Zirrhus, wird die Masse weich (Matière encéphaloide), dann entsteht das „Sarcome médullaire“. Der Fungus haematodes umfaßt, nach Andral, eine Menge Geschwülste, unter anderen die erektilen, das Sarcome vasculaire und auch das Enzephaloid (Laënnec's).

Wir sehen, welche Verwirrung in die Krebspathologie durch die Broussais'sche Schule und durch die humoral-pathologische Richtung hineingebracht wurde, wie selbst ein um die innere Medizin so hochverdienter Kliniker wie Andral, der sonst so klar dachte und schrieb, in bezug auf die Krebslehre durch Broussais' Einfluß unklare und verworrene Anschauungen hatte.

Die Fortschritte in der Krebslehre, die den Begründern der solidarpathologischen Richtung, Bichat, Laënnec, Bayle und Cayol zu verdanken sind, wurden durch Broussais und seine Schule nicht nur aufgehalten, sondern durch Hypothesen ersetzt, die jeder wissenschaftlichen Grundlage entbehrten. So kam denn die „Krebslehre“ wieder auf den Standpunkt der früheren Jahrhunderte zurück und drohte vollständig zu versumpfen.

Welchen Einfluß damals leider diese Lehre ausübte, ersieht man wieder aus dem Artikel „Cancer“, der im Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie[1]) von J. L. Bégin[2]) bearbeitet[3]) worden ist. Wie wir schon öfters erwähnt haben, waren diese Bearbeitungen maßgebend für die damaligen Anschauungen über den Krebs und wurden von den medizinischen Fakultäten und den Praktikern respektiert.

Bégin stand vollständig unter Broussais'schem Einfluß; den anatomischen Charakter des Krebses beschreibt er im Sinne Laënnec's. Nach Bégin gehören zur Krebsgruppe der Squirrhe und das Enzephaloid, von dem er, ebenso wie Laënnec, drei Arten unterscheidet; ferner erkennt er die von Bayle und Cayol aufgestellte Gruppe der „Cancer ulceré“ und der „Ulcères cancéreux“[4]) an. Der Entstehungsort des Krebses befindet sich in dem „Trame celluleuse“. Die gelatinösen und albuminösen Krebsmassen sind Sekretionsprodukte (Andral) des Zellgewebes, „et se déposent dans ses aréoles en même temps, que les parois de celles-ci, s'indurent, s'épaississent et s'hypertrophient“ (S. 433).

Die Ursache der Krebsbildung sieht Bégin, wie Broussais, in einem Entzündungsvorgang.

Der Krebs selbst wirkt wie ein Fremdkörper mechanisch auf die Nachbarorgane.

Einen großen Abschnitt in dem Artikel nimmt die Rezidivfrage (Répullation) ein, eine Erscheinung, die damals das meiste Interesse in Anspruch nahm, da die Beantwortung der wichtigen Frage, ob der Krebs ein lokales Leiden sei, oder durch eine Diathese bedingt würde, hauptsächlich von dem Problem des Rezidivs abhängig gemacht wurde.

[1]) An derselben Stelle hatten acht Jahre vorher Breschet und Ferrus ihren Artikel „Cancer“ veröffentlicht. Vgl. S. 99.

[2]) Louis Jacques Bégin, geboren 1793, gestorben 1859, äußerst fruchtbarer Schriftsteller.

[3]) Paris 1830, Bd. IV, S. 425—590.

[4]) Vgl. S. 96.

Bégin ist, im Gegensatz zu Lobstein, Bayle, Cayol u. a., ein Gegner der Diathesenlehre (ebenso, wie schon vor ihm, Le Dran und Peyrilhe)[1].

Nach Bégin ist der Krebs eine lokale Krankheit und das Rezidiv entsteht aus folgenden drei Ursachen:

1. Wenn der Krebs nicht vollständig mit der Wurzel exstirpiert wird, dann bleibt „une sorte de germe" zurück, der dann wieder wächst.
2. Wenn der Krebs an einer anderen Körperstelle vor der Operation schon vorhanden war.
3. Wenn der Krebs an inneren Organen wieder zum Vorschein kommt, dann müssen auch dort vorher schon ein chronischer Reiz und eine Entzündung bestanden haben.

Eine ganz neue Erklärung einiger Forscher, die da behaupteten, daß durch Resorption der erweichten Krebsmaterie, Verschleppung derselben durch die Blutgefäße und Ablagerung in die verschiedenen Organe das Rezidiv entstehe, hält Bégin noch für eine Hypothese. Broussais erklärte bekanntlich diesen pathologischen Vorgang (Metastasen), der späterhin erst durch die bahnbrechenden Arbeiten Virchow's seine wissenschaftliche Grundlage und Erklärung fand, in der Art, daß die „Inflammation du Cancer extérieur se répète par sympathie dans les principaux viscères"[2].

Die Diathesenlehre ist für Bégin nur ein vager Begriff, deshalb hält er den Cancer auch für heilbar; dagegen ist er ein Anhänger der Hereditätslehre und hält den Cancer für eine in hohem Grade vererbbare Krankheit.

Auf den zweiten Teil seiner Arbeit, der den Krebs der einzelnen Organe und die Therapie umfaßt, werden wir noch an einer anderen Stelle zurückkommen. (Vgl. Bd. II, S. 418, 488, 598, 666; Bd. IV, S. 141.)

Fortsetzung der von Bichat, Laënnec, Bayle und Cayol begründeten solidar-pathologischen Richtung. (Vgl. auch S. 7 u. 41.)

Erfreulicherweise jedoch wurde die humoral-pathologische Richtung von einigen bedeutenden Männern dieser Zeit bald verlassen, und die Krebslehre wurde von ihnen wieder vom solidar-pathologischen Standpunkt Bichat's, Laënnec's, Bayle's und Cayol's aus bearbeitet.

Récamier und Cruveilhier sind die hervorragendsten Vertreter dieser Richtung.

Joseph Claude Anthelm Récamier[3]) veröffentlichte im Jahre 1829, also zu derselben Zeit, in der Andral's und Lobstein's Arbeiten erschienen, seine Monographie[4]) über die Behandlung des Krebses, die wir in dem Kapitel über die Therapie näher betrachten werden. An dieser Stelle interessieren uns besonders seine allgemeinen Bemerkungen zur Theorie und pathologischen Anatomie des Krebses.

Récamier unterscheidet eine diffuse und eine zirkumskripte, krebsige Affektion; durch die erstere wird das normale Gewebe verdichtet,

[1]) Vgl. S. 66.
[2]) Vgl. S. 98.
[3]) Geboren 1774, gestorben 1856.
[4]) Recherches sur le Traitement du Cancer par la compression et sur l'histoire générale de la même maladie. Paris 1829 (bei Gabon). 2 Bde. 8°, Bd. I, 560 S., Bd. II, 731 S., mit 7 Tafeln (Abbildungen von Instrumenten) und 2 Anhängen: Sur les forces et la Dynamétrie vitales et sur l'Inflammation et l'Etat fébrile. Vgl. auch Bd. II, S. 90. 95, 101 usw.; Bd. III$_2$, S. 103, 105, 106, 123, 185, 193, 281 ff. usw.

verliert seine Struktur, wird „chondroide" oder „solanoide" (wegen der Ähnlichkeit mit der Kartoffelmasse) und wandelt sich in zirrhöses oder hirnartiges Parenchym um, und zwar versteht Récamier unter dieser Bezeichnung „la substance des viscères pulpeux ou glanduleux".

Die zirkumskripte, krebsige Affektion beginnt interfibrillär, verdrängt die Nachbargewebe, enzystiert sich und bleibt lange stationär. Die Verbreitung der krebsigen Affektion erfolgt Schritt für Schritt durch die Gewebe, weder Knochen noch Bänder halten den Krebs auf, er verwandelt die Gewebe in eine gleichmäßige Karzinommasse. Oft sind schon Teile krank, denen man es noch nicht ansieht.

Die Venen erweitern sich, werden varikös (Krebswurzeln der Alten!), und Récamier zeigte, daß auch die Wände der Venen karzinomatös entarten und so das Wachstum des Cancers anzeigen: hingegen hat er diesen Vorgang bei Arterien nie beobachtet.

Ferner trennt schon Récamier die Karzinome der Haut von denen, die von den Schleimhäuten ausgehen; bei diesen unterscheidet er wieder solche Krebsarten, die von der Schleimhaut selber und solche, die unterhalb derselben ihren Ausgang nehmen. Der Krebs kann unilokal oder multilokal entstehen: Récamier versteht aber darunter die Generalisation des Cancers.

Im ersten Fall ist der Krebs heilbar, im zweiten Fall nicht mehr.

Récamier unterscheidet ferner einen hypertrophischen und atrophischen Zirrhus, der durch Verhornung entsteht; letzterer ist bösartiger (die Retraktion der Mammilla bei Mammakarzinom bezieht er auf diesen Vorgang). Der Tumor bildet ein totes Wesen und wird von der Natur durch die Entzündung von dem organischen Gewebe getrennt.

Die Degeneration der Tumormasse selbst beginnt im Zentrum, und zwar erfolgt die Erweichung bei der hypertrophischen Form schneller als bei der atrophischen Form.

Der Zerfall beginnt mit Blutaustritt infolge der Venenerweiterung in der Umgebung; es bilden sich Gefäßgarben.

Récamier kennt auch die Metastasen und bezeichnet ausdrücklich mit diesem Namen das Vorkommen von Krebs, z. B. im Gehirn, bei Mammakarzinom.

Die kanzerösen Geschwüre beginnen in der Haut oder Schleimhaut. Récamier unterscheidet Ulcères cancéreux „secs" et „crouteux". Diese können sich in den Zirrhus verwandeln, dadurch, daß sie in die Tiefe wuchern. Das Enzephaloid und den Fungus erkennt er als besondere Form nicht an, sondern nur die beiden Gruppen, Scirrh und Ulcères cancéreux.

Récamier macht auch noch besonders darauf aufmerksam, wie von den von ihm als „organes surnuméraires" bezeichneten, pathologischen Gebilden, zu denen er z. B. den Naevus rechnet, durch chronischen Reiz im späteren Alter ein Krebs entstehen kann, wie überhaupt „tous les tissus extraordinaires accidentels" leicht krebsig entarten können (Bd. II, S. 43).

Den Scirrh beschreibt Récamier nun, je nach seinem Aussehen, als blanchâtre, semidiaphane, opaque, mélanotique und nach seiner Härte als solanoid, encéphaloid, néphroid.

Der Ausgang der halbdurchsichtigen Zirrhen besteht in einer gallertartigen Erweichung, der opake Zirrhus wird breiartig, und der melanotische zerfließt vollständig.

In bezug auf die Diathesenlehre erkennt Récamier sowohl eine

lokale als allgemeine Diathese an; wir werden späterhin noch auf diesen Punkt zurückkommen.

Wir sehen, welche Fortschritte wir Récamier in der Krebspathologie zu verdanken haben, da er auf solidar-pathologischem Boden, und als sorgfältiger Beobachter die pathologische Anatomie der Krebskrankheit studierte.

Wir sehen, wie er die irrige Meinung Andral's, daß der Krebs sich durch Gerinnung des Blutes in den Venen bildet, widerlegt, durch die exakte Beobachtung, daß der Krebs durch die Wände in das Gefäßlumen der Vene hineinwuchert, wie er besonders das Wachstum des Krebses pathologisch-anatomisch sehr genau verfolgt und durch seine Einteilung des Krebses das Enzephaloid und den Fungus in die Gruppe des Zirrhus wieder einreiht und als selbständige Form nicht anerkennt. Dadurch ist teilweise die große Verwirrung, die durch die Fungus- und Enzephaloidfrage bei den Ärzten entstanden war, beseitigt worden.

Allerdings in bezug auf die Ätiologie teilt Récamier die Ansicht seiner Zeitgenossen, daß es sich beim Cancer um einen irritativen und entzündlichen Vorgang handle.

Der Höhepunkt der Bichat'schen Schule nach der solidar-pathologischen Richtung hin, wurde durch die Arbeiten von

Léon Jean Cruveilhier[1])

erreicht.

Wir haben an dieser Stelle nur diejenigen Arbeiten dieses Autors zu erörtern, welche noch vor der mikroskopischen Periode entstanden waren.

Bis in die neuere Zeit hinein beschäftigte sich dieser ausgezeichnete Forscher mit dem Studium des Krebses, und wir werden späterhin noch wiederholt auf seine Forschungen zurückkommen. (Vgl. Bd. II, S. 103, 131, 252 usw.; Bd. III_2, S. 20, 284; Bd. IV, S. 472, 696.)

Aber auch schon im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts leistete Cruveilhier Hervorragendes in bezug auf die pathologische Anatomie des Krebses; wenn er auch in späteren Arbeiten, durch die Fortschritte, die inzwischen gemacht worden waren, viele Ansichten ändern mußte, so liegen doch schon seinen ersten Arbeiten so gediegene, exakte, wenn auch vielleicht falsch gedeutete Beobachtungen zugrunde, daß es sich wohl der Mühe verlohnt, dieselben hier etwas genauer anzuführen.

Cruveilhier war einer der ersten, der in die pathologische Anatomie eine Einteilung, nicht nach den erkrankten Organen, sondern nach den anatomisch-pathologischen Veränderungen einführte.

Allerdings gebührt Dupuytren das Verdienst der Priorität dieser Lehre, der sie seinen Schülern, zu denen auch Cruveilhier gehörte, vortrug.

Gleich in seiner Doktorarbeit (1814), die er zwei Jahre später in erweiterter Form veröffentlichte[2]), finden wir seine Ansichten über den Krebs angegeben.

Er definiert den Cancer[3]) als eine „Dégénération cancéreuse" des normalen Gewebes.

---

[1]) Geboren 1791, gestorben 1874, einer der hervorragendsten Pathologischen Anatomen und Chirurgen.

[2]) Ich benutzte „Essai sur l'Anatomie pathologique en général". 2 Bde. 8°. Paris 1816. Bd. I, 400 S., Bd. II, 461 S.

[3]) Bd. I, S. 81.

„La dégénération carcinomateuse", sagt er, „est une lésion organique de la plus mauvaise espèce, commune à tous les tissus, à tous les organes identique dans tous, aussi générale que l'inflammation."

Er unterscheidet, wie Laënnec:

1. Den Squirrhe, der nicht mit der Induration zu verwechseln wäre, wie dies z. B. Andral tat (vgl. S. 103). Cruveilhier beschreibt den Squirrhe nach seinen Härtegraden und schildert ferner den lobulären Bau desselben:

„Formé d'un tissu fibreux et cellulaire, pénétré d'albumine."

Die Ursache des Squirrhe wäre eine skrofulöse oder venerische Affektion (!).

Nach der ätiologischen Seite hin herrschte nun einmal in der französischen Schule eine große Verwirrtheit, und jedesmal, sobald diese Seite der Krebsfrage angeschnitten wurde, — die allerdings das schwierigste Problem darbot, — sehen wir Entgleisungen auf Entgleisungen erfolgen.

Als eine solche muß auch die Ansicht von der venerischen Ätiologie des Krebses gelten. Klugerweise hatten weder Bichat, noch Laënnec, noch Bayle und Cayol, die Erforschung der ätiologischen Ursache des Krebses versucht, da sie ja doch nur Hypothesen aufstellen mußten, die sie mit ihren wissenschaftlichen Prinzipien nicht in Einklang bringen konnten.

In bezug auf das Alter, in welchem der Mensch am Squirrhe zu erkranken pflegt, drückt sich Cruveilhier folgendermaßen aus:

„Le Squirrhe attaque le plus communément à cette époque critique, où l'homme et la femme deviennent impropres à la reproduction."

Als zweite Form des Krebses sieht er das Karzinom an, das er für identisch mit dem Enzephaloid oder der Matière cérébriforme Laënnec's hält, wegen der Ähnlichkeit mit dem Kindergehirn. Cruveilhier machte außerdem die Beobachtung, daß die Gefäße des Karzinoms außerordentlich leicht zerreißbar wären. Das Karzinom entwickelt sich aus dem Zirrhus.

Die Degeneration des Krebses äußert sich in drei Formen:

1. Die Forme tuberculeuse (zystierte Form),
2. die Dégénération cancéreuse des organes (häufigste, nicht zystierte Form),
3. die Ulcères cancéreux.

Den Schornsteinfegerkrebs — Cancer des ramoneurs (chimneysweeper Pott's)[1]), der bis dahin in Frankreich unbekannt war, rechnet Cruveilhier hierher. Außerdem fügte er, allerdings erst etwas später, wie wir noch sehen werden, den „Cancer fragile" und den „Cancer mélanique ou noir" dieser Gruppe hinzu.

Die wichtigste Entdeckung aber, die Cruveilhier machte, eine Entdeckung, die lange Zeit als ein direkt pathognomonisches Zeichen des Krebses angesehen wurde, war die Auffindung des Krebssaftes[2]).

Im März 1827 sprach Cruveilhier über diese Entdeckung in der von ihm (1826) gegründeten „Société anatomique[3]): „Il ne nous paraît

[1]) Vgl. S. 89.

[2]) Auch Bayle und Cayol kannten schon den Krebssaft (vgl. S. 96), legten demselben jedoch weiter keine Bedeutung bei.

[3]) Bulletins de la Société anat., Mars 1827 (rédigés par M. Lenoir). Vgl. auch Traité d'Anatomie pathol. génér. Bd. V, S. 167 bzw. 171. 227. Paris 1864.

y avoir d'autre différence entre le squirrhe ou cancer dur et l'encéphaloide ou cancer mou, que dans la quantité du suc lactescent cancéreux, qu'ils contiennent, dans la rapidité avec laquelle il est déposé."

Diesen Saft charakterisierte er als „Suc blanc, crémeux, galactiforme, miscible à l'eau".

Die Gefäße werden stark ausgedehnt, reißen auch oft und bilden dann den Fungus haematodes.

Cruveilhier war also der erste Autor, der nicht nur die äußeren, anatomischen Kennzeichen allein schon als maßgebend für die Erkennung des Krebses ansah, sondern auch nach spezifischen Bestandteilen forschte, und einen solchen in dem Krebssafte gefunden zu haben glaubte.

Nun aber stellte sich die Schwierigkeit heraus, da dieser Saft ja bisher mikroskopisch nicht untersucht war, und man auch sonst nichts Näheres über seine Beschaffenheit wußte, zu welcher Gruppe man diejenigen Tumoren rechnen sollte, die man bisher als solche krebsiger Natur ansah, und bei denen man doch keinen Krebssaft fand, z. B. bei dem von Cruveilhier selbst entdeckten Kolloidcancer. Cruveilhier war jedoch so fest überzeugt von der pathognomonischen Natur des Krebssaftes, daß er sagte, nur diejenigen Tumoren seien krebsiger Natur, die Krebssaft enthielten, — also mußte er konsequenterweise den Kolloidcancer und alle Kolloidtumoren als nicht krebsiger Natur ansehen.

In derselben Arbeit beschäftigte sich Cruveilhier mit der wichtigen Frage des ursprünglichen Ausgangspunktes des Krebses, und er kommt zu dem Schluß, daß es „la charpente fibro celluleuse et aréolaire" wäre, in welcher der Krebs seinen ursprünglichen Sitz hätte.

Das Kapillarvenensystem, das besonders reichlich beim Enzephaloid ausgebildet ist, hält er für eine Neubildung, die in keinem Zusammenhang mit dem allgemeinen Zirkulationsapparat steht. Eine Injektion von einer oberflächlichen Vene in die Tumorvenen ist nie gelungen, da diese mit dem Krebssaft angefüllt sind, der von den Venenwänden sezerniert wird.

Eine ausführliche Arbeit veröffentlichte Cruveilhier dann im Dictionnaire de Médecine vom Jahre 1838[1]), in welcher er u. a. auch die Mammatumoren einer genaueren kritischen Untersuchung unterzog und einige Formen aussonderte, — wie es allerdings auch schon einige Autoren vor ihm, z. B. A. Cooper u. a. getan hatten, — die bisher als Krebs angesehen wurden, deren krebsige Natur er jedoch bestritt.

Besonders behauptete Cruveilhier dies von den fibrinösen Tumoren, die er als „corps fibreux de la Mamelle", späterhin als „Tumeurs adénoides" bezeichnete. Er stieß aber, wie wir noch späterhin sehen werden, hierin auf Widerspruch, selbst von Velpeau's Seite.

Fassen wir noch einmal kurz das Ergebnis dieser für die Krebsforschung so wichtigen Epoche der französischen Schule zusammen, so sehen wir, welche Fortschritte Bichat und seine Schüler Laënnec, Bayle und Cayol zu verzeichnen hatten, solange es sich um die grob pathologisch-anatomische Seite der Krebslehre handelte, und solange die Autoren sich auf solidar-pathologischem Gebiet bewegten.

Die wissenschaftliche Einteilung der Geschwülste in homologe und heterologe, die Auffassung, daß der Zirrhus eine selbständige Krebsform sei, die Aufstellung der neuen Krebsgruppe „Ulcères cancéreux," die Ab-

[1]) Mir leider nicht zugänglich gewesen.

sonderung vieler Tumoren als nicht krebsiger Natur, die Entdeckung des Krebssaftes, sind Errungenschaften, auf denen späterhin die Forscher als auf einem soliden Fundament weiterbauen konnten.

Wir sehen aber auch einen Rückschritt in der Krebslehre, sobald die Autoren das ätiologische Problem, und zwar nach der vitalen Richtung in humoral-pathologischer Art zu erforschen versuchten.

Da stellten sich Hypothesen auf Hypothesen ein, und in dieser Beziehung ist die Krebslehre fast auf dem Standpunkt der Alten stehen geblieben.

Wir haben gesehen, wie am Ende des 18. und im Anfang des 19. Jahrhunderts hauptsächlich von englischen und französischen Autoren die Krebslehre weiter ausgebaut und durch manche neue Entdeckung weiter geklärt worden ist.

Aus anderen europäischen Ländern ist nichts Erwähnenswertes aus dieser Epoche zu berichten, nur in Italien (Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts), das seit der Renaissance, und besonders seit Marc Aurelius Severinus[1]) und Morgagni[2]), keine hervorragenden Krebsforscher mehr hervorgebracht hat, — beschäftigte sich zu dieser Zeit ein hervorragender Anatom und Chirurg, Antonio Scarpa[3]), etwas eingehender mit der Krebsfrage[4]).

Auch Scarpa betrachtet den Zirrhus noch als Vorstadium des Cancers, der seinen Sitz in den äußeren, konglomerierten Drüsen (Brust, Parotis, Hoden usw.) hat und von den Schleimhäuten ausgeht; alle anderen Indurationen sieht er als nicht krebsig an.

Scarpa teilte noch die bemerkenswerte Tatsache mit, daß die Talgdrüsen bei Hautkrebsen vergrößert seien.

Die Fungusfrage, die schon so viel Verwirrung angerichtet hatte, wurde durch Scarpa noch komplizierter. Er legte dem Fungus die Bezeichnung „Struma“ bei; diese Bezeichnung ist von fast allen italienischen Autoren angenommen worden. Nach Scarpa entsteht der Markschwamm nur im Zellgewebe unter der Haut, aber nie in der Substanz der Eingeweide.

Die skrofulösen Geschwülste hält Scarpa für identisch mit dem Markschwamm. „La scrofola e la struma verisimilmente di commune origine invadono“ (S. 7).

Die Lehre von der Krebskrankheit im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts in Deutschland.

Wir haben gesehen[5]), wie wenig Fortschritte die Krebslehre am Ende des 18. Jahrhunderts in Deutschland gemacht hatte, wie alle Theorien, — die atra bilis, — die Cartesianische Lymphtheorie — die Stasis u. a. bei der Krebskrankheit eine Rolle spielten, und daß infolge der vielen Hypothesen und der geringen, positiven anatomischen und anatomisch-pathologischen Ausbeute, das Krebsproblem fast noch auf demselben Standpunkt war, wie zu den Zeiten der alten Autoren.

[1]) Vgl. S. 39. [2]) Vgl. S. 64.
[3]) Professor in Pavia (1752—1832).
[4]) Ich benutzte: Sullo Scirro e sul Cancro. Memoria del Cavaliere Antonio Scarpa. Pavia 1825. 29 S. 4° und 1 Abbildung. Vgl. auch S. 87.
[5]) Vgl. S. 69ff.

Welche Ansichten man in Deutschland noch am Ende des 18. und am Anfang des 19. Jahrhunderts über den Krebs hatte, ersieht man am deutlichsten aus den Schriften von

August Gottlieb Richter[1]), eines der angesehensten Chirurgen aus dieser Zeit. In seinem weit verbreiteten Lehrbuch[2]) teilt er die Geschwülste ein:

1. In entzündete,
2. unentzündete.

Zu den letzteren rechnet er den Krebs.

Unter Zirrhus[3]) verstand Richter „eine Verhärtung, sie entstehe an welchem Theile und von welcher Ursache sie wollte" (§ 426). Der Zirrhus entsteht aus inneren und äußeren Ursachen.

Zu den inneren Ursachen rechnet er Gicht, Skrofeln, Lues, gehemmte Sekrete, vorzüglich aber scheint der Zirrhus atrabilarischen Ursprungs zu sein. Melancholisches Temperament, Verdickung und Stockung der Säfte trage viel zur Erzeugung des Zirrhus bei.

Zu den äußeren Ursachen rechnet er das Trauma und das Korsett („die verfluchte Erfindung der Pompadour!").

Der Zirrhus kann krebsig werden, dann bricht er auf und verwandelt sich in ein bösartiges Geschwür. Im ersten Falle heißt er verborgener, im letzteren offener Krebs. Der Zirrhus bleibt oft gutartig.

Der Krebs als solcher ist, nach Richter, keine eigene Krankheit, sondern ein Geschwür, wie jedes andere und von diesem nur dadurch unterschieden, daß es durch Hinzutritt des „Krebszunders", einen stärkeren und heftigeren Verlauf nimmt.

Der Krebs hat keine eigenen, pathognomonischen Merkmale und hat einen so verschiedenen Verlauf, daß man ihn nicht immer für eine und dieselbe Krankheit halten kann. Am häufigsten ist er atrabilarischen Ursprungs, also eine Äußerung der Dyskrasie.

Den Brustkrebs hält Richter für den schlimmsten, den aus dem Zirrhus entstehenden für schlimmer, als den aus anderen Ursachen hervorgerufenen.

Dieser humoral-pathologischen Auffassung der Krebspathologie, die den Anschauungen der Autoren aus dem grauesten Altertume gleicht, entspricht auch die Therapie, bei der die Kröten (die den Krebs aussaugen sollten) eine große Rolle spielten; vor dem Arsenik, das damals, wie wir noch sehen werden, als Heilmittel gegen den Krebs angewendet wurde, hatte er große Angst. (Vgl. Bd. III_2, S. 24ff.)

Auch noch viel später wurde allgemein von den Autoren in Deutschland jede Induration mit dem Zirrhus für identisch angesehen.

Carl Wenzel[4]) z. B. erklärte die entzündliche Ulzeration verhärteter Induration für identisch mit dem Scirrh, der verschwärt ist[5]).

Von den anderen deutschen Autoren aus dieser Zeit ist auch nicht viel Erwähnenswertes zu berichten. So hat z. B. im Jahre 1817 Ernst

---

[1]) Professor in Göttingen (1742—1812).

[2]) Ich benutzte: „Anfangsgründe der Wundarzneykunst." Göttingen 1782 bis 1804. 3 Bde. 8°, Bd. I (1782) 564 S., Bd. II (1802) 504 S., Bd. III (1804) 524 S., mit vielen Kupfertafeln (Abbildungen von Instrumenten!).

[3]) Bd. I, S. 257.

[4]) Über die Induration und das Geschwür in indurierten Teilen. Mainz 1815, kl. 8°, 189 S. (Vorwort allein = 30 Seiten!).

[5]) Vgl. auch S. 103 (Andral).

Friedrich August Baumann[1]) (praktischer Arzt in Leipzig) die Ansicht über die Pathologie des Krebses, wie sie damals unter den praktischen Ärzten verbreitet war, folgendermaßen beschrieben:

„Der Krebs besteht in der Verhärtung eines drüsigen Teils, ist steinhart, schmerzlos, zuerst beweglich, die Oberfläche bleibt glatt; in diesem Zustande kann er oft das ganze Leben hindurch bleiben.

Durch ein Trauma entstehen Schmerzen, die Verhärtung wird rauh und hart, die Blutgefäße werden aufgetrieben, die Haut wird dünn und rissig und sezerniert eine stark ätzende Flüssigkeit, —" aus dem Cancer occultus wird ein Cancer apertus, und die ganze Pathologie dreht sich um die Frage, ob diese Flüssigkeit alkalischer oder saurer Natur sei.

Es wird dann noch der Unterschied von der sezernierenden Flüssigkeit bei den skrofulösen Geschwülsten hervorgehoben, die einen dünnen, käseartigen Eiter sezernieren, — während die Krebsjauche stinkend, scharf und brennend wäre. Das war die ganze Krebspathologie der praktischen Ärzte aus dem Beginn des 19. Jahrhunderts in Deutschland.

Auch die Ätiologie unterscheidet sich in keiner Weise von der, aus den ältesten Zeiten herrührenden.

Schließlich wollen wir hier anfügen, daß noch im Jahre 1823 ein öffentlicher Professor der Chirurgie, Joseph Wattmann[2]), über die Krebspathologie folgendes lehrte: Wattmann wirft alle Geschwülste in einen Topf, alle entstehen aus der zweckwidrigen Funktion der „Lebenskraft" und aus „dynamischen" Ursachen.

Er unterscheidet beschränkte (gutartige), und um sich greifende (bösartige) Afterorgane; letztere entstehen aus den ersteren, oder sind von vornherein bösartig.

Der Krebs ist die Ursache einer Diathese (skrofulöser, gichtischer oder luetischer Natur), und zwar entsteht im drüsigen Teil zuerst der Zirrhus, dann der offene Krebs, in nicht drüsigen Teilen der Blutschwamm (Fungus haematodes) und der Markschwamm (Fungus medullaris).

Kritischer und wissenschaftlicher bearbeiteten die Krebsfrage in Deutschland zu dieser Zeit — Rust, — Otto und besonders v. Walther.

Johann Nepomuk Rust[3]) bekämpfte in seiner Schrift über die Geschwülste[4]) hauptsächlich die Ansichten Richter's über den Krebs. Rust hält, im Gegensatz zu Richter, den Krebs für eine spezifische Krankheit[5]), und zwar aus folgenden Gründen:

[1]) Über den Krebs im allgemeinen, nebst Anzeige eines sehr wirksamen, bisher geheim gehaltenen Mittels gegen den Lippen- und Gesichtskrebs. Leipzig 1817. Bei Besprechung der Therapie kommen wir noch auf diese Schrift zurück. Vgl. Bd. III_1, S. 208; Bd. III_2, S. 48.

[2]) Professor in Innsbruck, in seiner Schrift: Versuche zur Heilung des sonst unheilbar erklärten „Noli me tangere". Innsbruck 1823. Bemerkenswert ist, daß Wattmann, sowie auch noch viele andere deutsche Autoren, die gynäkologische Untersuchung durch Hebammen vornehmen ließen, von denen ihnen über den Befund Bericht erstattet wurde, während die französischen Chirurgen (z. B. Récamier und Le Dran, vgl. S. 62 Anm.) selbst gynäkologisch untersuchten. Cruveilhier (Traité d'anat. pathol. génér. Bd. V, S. 179) erzählt von den Schwierigkeiten, die er noch im Jahre 1817 in bezug auf eine gynäkologische Untersuchung hatte. Das Spekulum, sagt er spöttisch, „ne figurait que dans les planches du Traité de chirurgie de Dionis ou dans quelques collections d'instruments de chirurgie. Quelle différence de nos jours!" ruft er aus. O tempora o mores!

[3]) Geboren 1775, gestorben 1840, bedeutender Chirurg, erst in Wien, später in Berlin.

[4]) Helkologie oder über die Natur, Erkenntnis und Heilung der Geschwüre. Wien 1811. 2 Bde. 8°, Bd. I, 303 S., Bd. II, 288 S.

[5]) Bd. I, S. 40.

1. Wäre der Verlauf abhängig von dem erkrankten Organ;
2. die von Richter angeführten, verschiedenen Momente wären nur die mittelbaren Ursachen zur Krebserkrankung; die Krebsdisposition ist, nach Rust, etwas Spezifisches, was sich in der Vererbbarkeit ausdrückt, von der Rust viele Beispiele anführt;
3. der Krebs hat spezifische, äußere Symptome, die ihn von anderen Geschwüren unterscheiden (umgeschlagene Ränder, eigentümliche Jauche, blumenkohlähnliche Auswüchse usw.);
4. ist der klinische Verlauf anders wie der der gewöhnlichen Geschwüre, anderenfalls läge ein Irrtum in der Diagnose vor.

Rust nimmt für die Entstehung des Krebses ein eigenes, spezifisches Gift an, aber worin dies bestünde, wüßte man nicht. Jedenfalls hält er in sehr vernünftiger Weise die zu seiner Zeit besonders stark bevorzugte, chemische Untersuchung der Krebsjauche auf Alkaleszenz oder Säure, oder auf hepatisches Gas (Crawfort, vgl. S. 80) für gar nicht maßgebend.

Das Gift bildet sich mehr in sezernierenden als in lymphatischen Drüsen. Es entsteht durch Degeneration des Zirrhus, wodurch ein heterogener Stoff als Produkt sich bildet, der, nach Rust, ansteckungsfähig ist; für diese Behauptung führt er aus der Literatur[1]) mehrere Beispiele an.

Der Krebs ist erst örtlich und wird dann durch diesen unbekannten Stoff zu einem Allgemeinleiden, während die Skrofelgeschwüre erst dann entstehen, wenn im Organismus bereits eine Krankheit vorhanden ist.

Das Verdienst von Rust besteht also darin, daß er die herrschenden Ansichten kritisch prüfte und auf eine wissenschaftliche Basis zu stellen suchte. In seiner, wenn auch nur hypothetischen Ansicht über die Pathologie des Krebses, stellt er eine verständnisvolle und fast prophetische Theorie auf, deren Beweis allerdings weder zu seiner, noch zu einer späteren Zeit erbracht werden konnte.

Die deutschen Autoren hatten bisher nur die klinisch-ätiologische Seite der Krebskrankheit studiert und die anatomisch-pathologischen Forschungen, die von den Franzosen und Engländern zu dieser Epoche so sehr in den Vordergrund gestellt waren, ganz vernachlässigt.

Nur Adolf Wilhelm Otto[2]) würdigte die pathologisch-anatomische Richtung in der Krebspathologie und bereicherte unsere Wissenschaft mit einer klassischen, wenn auch nur grob makroskopischen Beschreibung einer bis dahin unbekannten alveolären, krebsigen Gallertgeschwulst des Magens, die er wegen ihres eigenartigen Baues, der weder mit dem Zirrhus, noch mit dem Steatom Ähnlichkeit hatte, folgendermaßen beschrieb[3]):

„Die Grundlage der Masse ist ein Gewebe von unendlichen, sich durchkreuzenden, sehr festen, glänzend weißen, sehnenartigen Fasern und Blättchen, wozwischen sich aber lauter Zellen befinden, die von der Größe des Sandkorns bis zu der der größten Erbsen zunehmen. — Bisweilen sind diese Zellen geschlossen, häufig auch mit den benachbarten kommunizierend, — alle enthalten eine sehr zähe, helle, ganz durchsichtige Gallerte.“

Die Bedeutung dieses Befundes werden wir noch späterhin erörtern.

[1]) Aus der Salzburger mediz. Zeitung 1809. Bd. I, p. 190 (mir nicht zugänglich gewesen). Die negativen Alibert'schen Experimente hält Rust nicht für maßgebend. (Vgl. S. 102.)

[2]) Geboren 1786, gestorben 1845, Pathol. Anatom in Breslau.

[3]) Seltene Beobachtungen zur Anatomie, Physiologie und Pathologie. 1. Heft. Breslau 1816. 4°. 139 S. mit mehreren Kupfertafeln. Beobachtung 75, S. 119.

Bei den geringen anatomischen Kenntnissen, die man in Deutschland von dem Krebs hatte, — man hielt ja fast jede Induration für einen Zirrhus, — wurde jeder Fortschritt in der Erkenntnis dieser dunkeln Krankheit mit Freuden begrüßt. So fand auch die von England ausgehende Lehre vom Fungus haematodes in Deutschland begeisterte Anhänger, aber da jeder englische Autor etwas anderes darunter verstand, trat auch in Deutschland eine große Verwirrung ein.

Die Franzosen nahmen die Lehre nicht an, sie glaubten vielmehr, wie wir gesehen haben, daß die Engländer unter Fungus haematodes die Telangektasien verstanden (Haematoncie der Franzosen, nach Alibert so genannt); deshalb rechneten die Franzosen auch das Aneurysma per anastomosin hierher.

Dann kam, um die Sache zu klären, die Abtrennung des Fungus medullaris vom haematodes durch Maunoir (vgl. S. 86), und dadurch wurde die Fungusfrage noch verwirrter.

In Deutschland bemühte sich nun am meisten Philipp Franz von Walther[1]) darum, dieses Gebiet der Krebspathologie, das er selbst für eines der schwierigsten und dunkelsten Probleme in der Medizin hielt, aufzuklären.

In mehreren Artikeln in dem von ihm mit Graefe im Jahre 1820 begründeten Journal sucht er dieser Frage näher zu treten.

von Walther verfügte selbst über eine ausgedehnte Erfahrung in der Krebskrankheit und über zahlreiche, gute Beobachtungen. Er hielt alle in der Überschrift seines Artikels[2]) angeführten Gruppen für selbständige Krankheiten, keine wäre eine Varietät der anderen, sie sind vielmehr nur in der genannten Reihenfolge miteinander verwandt, so z. B. der Zirrhus mit dem harten Krebs, die Telangektasie mit dem Blutschwamm. Im Mittelpunkt der ganzen Reihe koinzidieren wahrer Krebs und Markschwamm, und dieser Koinzidenzpunkt ist das Karzinom[3]) der Franzosen.

von Walther unterscheidet klinisch den echten Zirrhus von den anderen, einfachen Verhärtungen. Der echte Zirrhus besitzt ein Assimilationsvermögen, 1. das benachbarte Zellgewebe in zirrhöses Gewebe umzuwandeln, 2. sekundäre Zirrhen in benachbarten und entfernten Orten hervorzurufen, 3. auf die ganze Konstitution zurückzuwirken.

Walther wendet sich dann gegen die schon erörterten Anschauungen Scarpa's (S. 110), der den Krebs für ein Folgestadium des Zirrhus hielt.

Nach Walther jedoch ist der Krebs (vgl. auch die Ansichten von Rust S. 113) ein Geschwür von „spezifischer Natur", welches mit einer konstitutionellen Krankheit in einem eigentümlichen Wechselverhältnisse steht, und welches ohne Zerstörung seiner Oberfläche bis zu einer gewissen Tiefe nicht geheilt werden kann.

Walther unterscheidet den trockenen oder Verwitterungskrebs (besonders im Gesicht vorkommend) von dem ulzerierten, der sich durch den spezifischen Geruch, die fressende Eigenschaft der Krebsjauche und durch die Physiognomie des Kranken kenntlich macht.

[1]) Geboren 1782, gestorben 1849, schon mit 21 Jahren zum Doktor promoviert, im Alter von 22 Jahren Professor in Bamberg, später in Landeshut, 1818 in Bonn.

[2]) Besonders in dem Artikel: Über Verhärtung, Zirrhus, harten und weichen Krebs, Medullarsarkom, Blutschwamm und Aneurysma per anastomosin im Journal der Chirurgie und Augenheilkunde, herausgegeben von C. F. Graefe und Ph. von Walther. Berlin 1820. Bd. I, S. 55—105.

[3]) Was die Franzosen zu dieser Zeit unter Karzinom verstanden, haben wir bereits oben S. 86 erörtert.

Welche Vorstellung Walther jedoch von der pathologischen Anatomie des Krebses hatte, ersieht man daraus, daß er dieselbe kurz dahin zusammenfaßte:

„Wenn organische Teile eine gewisse Entartung des bildenden Stoffes erfahren haben und dann ulzeriert werden, so sind sie krebshaft. Diese Vorbereitung geschieht teils durch den Zirrhus, teils durch Warzen."

Walther hält das Medullarsarkom der Engländer und das Karzinom der Franzosen, besonders nach der Lehre von Breschet (vgl. S. 99), für identisch, ebenso erklärt er die Struma Scarpa's (vgl. S. 87) für einen weichen Krebs oder Markschwamm, da es sich nach der Beschreibung um eine gallertige, und nicht um eine käseartige Masse, die für skrofulöse Geschwüre charakteristisch wäre, handelte; auch hätten Struma und Markschwamm klinisch einen ganz anderen Verlauf.

Also, das Karzinom der Franzosen, Medullarsarkom der Engländer, Struma der Italiener, Markschwamm der Deutschen sind, nach Walther, synonym.

Dann aber wendet sich Walther gegen Maunoir[1]), der den Fungus medullaris vom Fungus haematodes trennte, den er mit den Telangektasien identifizierte. Walther bestreitet, daß der Fungus haematodes und die Telangektasien identische Tumoren wären; denn die Telangektasien (Hämatoncus Alibert's, — erektile Geschwulst Dupuytren's) entstehen nur durch eine mechanische Ausdehnung der Gefäße. Beim Fungus haematodes handelt es sich aber bereits um dynamische, vitale Stoffverwandlungen und um eine extravasierte Flüssigkeit (also um ein krankhaftes Produkt). Hier zeigt sich Walther auch als Anhänger Lobstein's! Die Telangektasie kann sich allerdings in einen Blutschwamm verwandeln.

Nur dadurch, daß Maunoir die Telangektasie und den Fungus haematodes für identische Krankheiten erklärte, konnte er den Fungus medullaris abtrennen.

Walther hat selbst viele derartige Geschwülste bei Sektionen (die sein Freund, Professor Mayer, gemacht hatte) gesehen und anatomisch-makroskopisch untersucht. Er hält die Haut für ein geeigneteres Objekt zur Untersuchung, als das viel kompliziertere Auge, wie es Wardrop getan hatte, und hat gefunden, daß der Sitz des Fungus medullaris im Fettgewebe wäre, und daß der Fungus mit einer dendritischen Verzweigung eines Gefäßstammes beginnt, der die Fettzelle umschließt und allmählich einen festen, rötlichen Körper bildet.

Schließlich wendet sich Walther gegen die Behauptung Maunoir's, daß der Fungus medullaris aus Nervensubstanz bestünde. Walther hat sehr häufig, z. B. beim Fungus, der aus den Knochen entsteht, fast gar keine Nervenmasse gefunden.

Die Markschwammfrage hat, wie wir sehen, auch den deutschen Autoren viel Schwierigkeiten verursacht[2]), und man muß es Walther zum Verdienst anrechnen, daß er in klarer Weise, durch exaktere Beobachtung Licht in dieses dunkele Gebiet gebracht hat; wenn er auch selbst nicht produktiv in der Krebsfrage gewesen ist, so hat er doch das bisher Erforschte kritisch gesichtet und dem Verständnis der deutschen Ärzte näher gebracht.

Noch lange Zeit beschäftigten sich die deutschen Autoren mit der

[1]) Vgl. S. 86.

[2]) Vgl. auch Ebermaier: Über den Schwamm der Schädelknochen, Düsseldorf 1829, mit 4 Tafeln und Meyen: Über die Natur parasitischer Geschwülste, besonders über Mark- und Blutschwamm, Berlin 1828.

8*

Fungusfrage, und das Graefe-Walther'sche Journal enthält bis in die 30er Jahre hinein fast in jedem Bande[1]) Aufsätze und Kasuistik zu dieser Frage.

Von größeren Monographien deutscher Autoren aus dieser Zeitepoche wäre nur noch die der Gebrüder Wenzel[2]) aus dem Jahre 1811 zu erwähnen; von Walther wird die von diesen Autoren gegebene Beschreibung eines Tumors als Fungus nicht anerkannt, sondern als eine erysipelatöse Entzündung und als ein Exsudat gerinnbarer Lymphe auf syphilitischer Basis.

Wie es mit der Markschwammtheorie in Deutschland noch im Jahre 1832 bestellt war, haben wir bereits oben, bei Erörterung der Schrift von Zimmermann (S. 87), auseinandergesetzt.

Welchen Begriff man kurz vor der epochalen Veröffentlichung Johannes Müller's von der Krebspathologie im allgemeinen hatte, ersieht man am besten aus dem im Jahre 1825 erschienenen Kompendium von Schmalz (Versuch einer chirurg.-mediz. Diagnose), der noch eine Einteilung des Krebses in der Art des Celsus lehrte, und ein Ulcus cancrosum, einen Cancer apertus und genuinus, das Noli me tangere und den Lupus cancrosus unterschied, ferner einen Blut-, Haut- und Zellgewebskrebs, einen Knollenkrebs des Magens, der besonders nervige Teile befällt, und schließlich den Schornsteinfegerkrebs, Carc. asbolicum (*ἄσβολος* = Ruß).

Auch aus einem Artikel im Jäger'schen Handwörterbuch der gesamten Chirurgie und Augenheilkunde, Leipzig 1837[3]), gewinnt man eine Übersicht über die damalige allgemeine Auffassung von der Krebslehre.

Man unterschied damals 1. einen harten Krebs, 2. einen weichen Krebs, 3. einen Pigmentkrebs, 4. einen Blutkrebs; ferner klinisch ein Stadium scirrhosum und carcinomatosum, einen Cancer apertus und eine Dyscrasia carcinomatosa.

Den Sitz des Krebses verlegte man in die Schleimdrüsen der Schleimhäute, in die Papillarkörper und in das submuköse Zellgewebe.

Die Definition des Krebses lautete: Krebs ist eine, durch allgemeine Dyskrasie bedingte Ablagerung eiweißstoffartiger Substanzen aus dem Blut in das Gewebe drüsiger Organe, wodurch eine neue, das normale Gewebe verdrängende Substanz gebildet wird, welche sich organisiert, späterhin erweicht, das Mutterorgan zerstört und durch Entwicklung einer allgemeinen Säftemischung den Tod herbeiführt.

Etwas genauer müssen wir an dieser Stelle noch die dritte und vierte Gruppe des Krebses erörtern.

Der Pigment- und Blutkrebs war bereits hin und wieder als eine Abart des Krebses von einzelnen Autoren beschrieben worden. Da diese Einteilung zu dieser Zeit nunmehr eine bleibende geworden war, wollen wir noch kurz die Entwicklungsgeschichte der Lehre von diesen beiden Krebsarten näher beleuchten.

[1]) Z. B. Bd. V, Heft III von Busch; Bd. VI, Heft II von Pockels (Medullarsarkom des Auges); in Bd. XIV, Heft III (nicht Heft I, wie bei Joh. Müller angegeben ist) beschreibt J. F. H. Albers den Fungus melanod. des Auges, hält aber die schwarze Masse für eine Umwandlung des Fettgewebes. Literatur in demselben Artikel. Vgl. auch die Literaturangaben, S. 88.

[2]) Josef und Carl Wenzel: Über die schwammigen Auswüchse auf der äußeren Hirnhaut. Mainz 1811. Mit 6 Kupfertafeln.

[3]) Wörterbuch der gesamten Chirurgie und Augenheilkunde, herausgegeben von Walther, Jäger und Radius. Leipzig 1837. Bd. II. Vgl. auch Schmidt's Jahrbuch. 1838.

Die Melanose wird bereits von Morgagni[1]) (melanotische Lungen) erwähnt. Genauer beschrieben wurde die Melanose von Dupuytren, so benannt aber erst von Laënnec im Jahre 1806.

Bayle und Cayol[2]) rechneten die melanotischen Tumoren nicht zu dem Cancer, während Joh. Friedrich Meckel[3]) und von Walther[4]) ihre Bösartigkeit erkannten und sie „bösartige Melanose" oder „pigmentierten Markschwamm" nannten. Dann wurden viele Einzelbeobachtungen, besonders des Auges, beschrieben von Wardrop 1809, Burns 1811, Cullen, Carswell[5]), Andral[6]) u. a. (Vgl. auch Bd. II, S. 199ff.)

Eine ausführlichere Monographie über die Melanose veröffentlichte dann G. Breschet[7]). Zunächst gab Breschet an, daß die schwarze Farbe bei den melanotischen Tumoren nicht allein charakteristisch wäre, sondern daß verschiedene Farbenübergänge von braun bis gelb vorhanden wären; bemerkenswert wäre jedoch, daß der melanotische Tumor keine Gefäße und Nerven enthielte:

„Ces matières me semblent être le produit d'une sécrétion plutôt que le resultat de la décomposition ou de la dégénérescence d'un tissu" (S. 3).

Breschet fand die Melanose in allen Organen des Menschen, auch beim Tiere, in zwei Formen, als Melanose enkystée und in der Form von Pseudomembranen.

Die chemische Untersuchung der schwarzen Substanz ergab (nach Lassaigne):

1. Gefärbtes Fibrin, 2. eine Substanz, die sich in Schwefelsäure und Sodalösung rot färbt, 3. etwas Eiweiß, 4. einige Kalk- und Phosphorsalze, Substanzen also, die, nach Breschet, auch im Blut vorhanden wären, deshalb nahm er an, daß die Melanose sich aus dem Blut bilde.

Die schwarze Farbe entsteht, nach Breschet, (der, wie wir gesehen haben, die Broussais'sche Lehre eifrig verteidigte) durch eine Subinflammation des Blutes.

Die Sekrete dieser Entzündung werden dann als Depôts abgelagert. (Übrigens vergleicht er die schwarze Materie mit der schwarzen Farbe der Choroidea!)

Breschet hielt die Melanose für nicht krebsiger Natur; derselben Ansicht war auch Martin Solon, der Verfasser des Artikels Melanose (im Dict. de Med., Paris 1834, Bd. XI).

Wie wir späterhin sehen werden, stellte Johannes Müller eine eigene Form auf: das Carcinoma melanodes (von „Alibert Cancer" mélané genannt).

Die Frage, woher die schwarze Farbe käme, verursachte den Forschern viele Schwierigkeiten. Müller ließ das Pigment aus dem Blutrot entstehen; das Pigment hätte an und für sich nichts Spezifisches, es zeige nur die Bösartigkeit an.

[1]) De sedibus et causis. Litt. IV, Nr. 4, Vgl. Note S. 64.

[2]) Vgl. S. 96.

[3]) Pathol. Anatomie. Leipzig 1812—1818 (3 Bände), Bd. II, H. 2.

[4]) v. Graefe u. Walther's Journ. f. Chirurgie und Augenheilkunde. Berlin 1825, Bd. V, S. 567; Berliner Encyclopaedie, Bd. 22, S. 693.

[5]) Transact. of Med. Chir. Soc. Edinburg. Vol. I, p. 264.

[6]) Précis d'Anat. pathol. T. I, p. 459. Vgl. auch Observations on the History Pathologie and Treatment of Cancerous Diseases by Oliver Pemberton. London 1858. 38 S. mit 4 Tafeln.

[7]) Considérations sur une Altération organique, appelée Dégénérescence noire, Melanose, Cancer Melané etc. Paris 1821. 8°. 24 S. mit einer kolorierten Tafel.

Derselben Ansicht war noch im Jahre 1851 Franz Schuh[1]), der den Cancer melanodes als pigmenthaltigen Markschwamm auffaßte, entstehend durch Umwandlung des Blutrotes. Die chemische Untersuchung ergab Faserstoff, Blutrot, drei Arten von Fett, viel phosphorhaltigen Kalk und Eisensalze (also, dasselbe Resultat wie bei der chemischen Untersuchung von Breschet, die 30 Jahre früher angestellt worden war).

Auch Schuh war noch der Ansicht, daß der Cancer melanodes vom Blut ausgehe, jedoch gebührt den deutschen Autoren das Verdienst, die Bösartigkeit der melanotischen Tumoren erkannt zu haben.

Auch der Blutcancer blieb lange Zeit in der Pathologie des Krebses als eine besondere Form bestehen. Zuerst beschrieb den Blutkrebs Langstaff[2]) im Jahre 1817. Man glaubte allgemein, daß der Blutkrebs sich innerhalb der Venen bilde, und Velpeau demonstrierte als einer der ersten im Jahre 1824 in der Académie de Médecine einen solchen intravenösen Cancer (Cas remarquable de maladie cancéreuse 1825). Jedoch bemühte sich Velpeau vergeblich, die spezifischen Krebselemente im Blut zu finden[3]).

Einer der eifrigsten Vertreter der Bluttheorie war, wie wir gesehen haben, Andral[4]), der den in den Venen flottierenden Krebs aus dem Fibrin entstehen ließ.

Auch Virchow huldigte in der ersten Zeit noch dieser Anschauung (vgl. Virch. Arch., Bd. I, S. 112), da er sechsmal Krebs innerhalb großer Venenstämme beobachtet hatte.

In England bildete besonders Carswell[5]) die Lehre vom Blutkrebs aus. Nach diesem Autor existieren die Krebselemente schon vor Bildung des Tumors im Blut und lagern sich dann in den einzelnen Organen ab.

Man hielt die Krebselemente allgemein für etwas Flüssiges; diese Elemente zirkulieren aber nur im schwarzen Blut (Venen). Nun beschrieb aber Hasse einen Fall von karzinomatösen Massen in der Vena pulmonalis, die bekanntlich rotes Blut führt, dadurch wurde die Carswellsche Hypothese wieder hinfällig.

Rokitansky stellte nun eine eigene Venenkrankheit auf, die Phlebitis cancerosa[6]), indem er annahm, daß der Venenkrebs sekundär von der der inneren Venenwand anklebenden Krebsmasse sich bilde, eine Lehre, die besonders von Hermann Meyer[7]) in Zürich weiter ausgebildet wurde, während Cruveilhier eine Primärerkrankung der Kapillarvenen angenommen hatte.

Pierre Bérard und Broca[8]) schieden, wie wir später noch sehen werden, den Blutcancer als besondere Varietät aus und wollten nach-

[1]) Geboren 1804, gestorben 1865, bedeutender Chirurg, erst in Salzburg, dann in Wien. „Über die Erkenntnis der Pseudoplasmen." Wien 1851. 354 S. 8°. Wir kommen noch späterhin auf diesen Autor zurück. Vgl. auch Bd. II, S. 18, 116, 203 usw.; Bd. III$_2$. S. 140; Bd. IV, S. 42, 106, 211, 243, 472.

[2]) Med. chir. Transact. London 1817. Bd. 8, p. 286.

[3]) Arch. génér. de Médecine 1825. Revue méd. 1825. T. I, p. 217—343; T. II, p. 177; T. III, p. 257.

[4]) Vgl. S. 103.

[5]) The Cyclopaedia of Practic. Med. London 1834 (mir nicht zugänglich gewesen). Vgl. auch: Traité des Tumeurs par Paul Broca. 2 Bde. Paris 1866—69. Bd. I (1866) 545 S. gr. 8°, Bd. II (1869) 538 S.

[6]) Handbuch der pathol. Anatomie. 1844. Bd. II, S. 651.

[7]) Über krebsige Phlebitis: Zeitschr. f. rat. Med. von Henle und Pfeufer. Heidelberg 1853. Bd. III, S. 136.

[8]) Vgl. Mém. de l'Acad. de Méd. Paris 1851. T. XVI, p. 603. Vgl. auch S. 106 (Récamier's Untersuchungen!).

gewiesen haben, daß es sich in allen Fällen um einen Durchbruch des Krebses in die Venen von außen handelte.

Die richtige Deutung der Krebsmassen in den Venen ist erst einer späteren Zeit vorbehalten geblieben. Vgl. Bd. II, S. 196ff.

Man wird die Verdienste eines Johannes Müller um so mehr zu würdigen wissen, wenn man sieht, in welch traurigem Zustand er die Krebspathologie, besonders nach der pathologisch-anatomischen Seite hin, in Deutschland vorfand, zumal von Frankreich und England aus in dieser Beziehung doch schon bedeutende Fortschritte zu verzeichnen waren; allerdings nach der ätiologischen Richtung hin konnten auch diese Autoren nur Hypothesen bieten.

Wir fügen hier nun zum Schluß ein Verzeichnis von Monographien mehr allgemeinen Inhalts aus der Krebsliteratur in chronologischer Reihenfolge an, bis zur Zeit Johannes Müller's, Schriften, die im Text nicht haben berücksichtigt werden können, weil sie nichts wesentlich Neues enthielten und mir teilweise auch nicht zugänglich waren.

Die Monographien über Erkrankung der einzelnen Organe, Behandlung usw. werden wir späterhin noch aufführen.

Literatur[1]).

Crassus, Hieronymus Utinensis: *Tractatus de tumoribus praeter naturam de solutione continui, de ulceribus. Venet. Ziletus 1562.*
Tanequin, Guillemet: *Le Questionere des tumeurs contre nature. Lyon 1579.*
Bruckschmidt, Joh.: *De tumoribus praeter naturam. Basil. 1596.*
Perduleis, Barth et **J. de Fournier:** *Diversa tumorum curatio. Paris 1601.*
Fabricius, Mart.: *De cancro non ulcerato seu apostematoso. Basil. 1602.*
Horst, Grégoire: *Traité des cancers. 1607.*
Rumpf: *De Cancro. Basil. 1608.*
Baldutii, Valerii: *Tumorum omnium praeter naturam curandi methodus. Venet. 1612.*
Rudelius: *De Carcinomate. Basil. 1620.*
Dissertation. inaug. *von Wolpland (1604), Holstein (1608), Hochreuter (1682) über Skirrh (Basel); Tissot (1718), Melchior (1729) und Kaauw 1738 (Leiden); Burkard (Rostock 1727), Wedel, G. G. W. Hamburger (Jena 1731).*
Vigier, J.: *La grande chirurgie des tumeurs. Lyon 1656/57.*
Schilling: *Καρκινώματος σκιαγραφία. Diss. Argentorat 1649.*
Beccerus, Chr.: *De cancro in genere. I.-D. Lipsiae 1661.*
Schneider: *De Cancro. Wittenb. 1665.*
Alliot, P.: *Ergo Phaenomena carcinomatis etc. Paris 1665 (vgl. Bd. III_2 S. 38).*
Blondel, Fr.: *Epist. ad Alliotum de cura carcinomat. absque ferro vel igne. Paris 1666.*
Thevenin: *Traité des tumeurs (Opera omnia). Paris 1669.*
Sebitz, J. A.: *(Frankfurt a/M., sub Praesidio* **J. C. Rasor**)*: Def. de tumoribus praeter naturam in genere. Argentor. 1669, 40 S.*
Wisemann: *De Tumoribus. London 1676.*
Brown, J.: *Compleat treatise of praeternat. tumors. London 1678.*
Blendinger: *De Cancro. Erfordii 1677.*
Cromwell: *De tumoribus in genere. Leiden 1682.*
Neuenhahn, Joh. Lud.: *I.-Diss. carcinomatis malignitatem exhibens. Altdorf 1685.*
Schuchius, Joh. Godofr.: *I.-Diss. de Cancro (Praes. Ecard. Leichnerus). Erfordiae 1687.*
Helvetius, A.: *Lettre sur la guérison du cancer, ajoutée au Traité des pertes de sang. Paris 1691.*
de Houppeville, G.: *La Guérison du Cancer au Sein. Rouen 1693.*
Camerarius, E.: *Caustica medicamenta ad auferendos tumores. 1697.*
Alliot, J. B.: *Traité du Cancer. Paris 1698.*
Carol. Musitanus: *De tumoribus praeter naturam, de ulceribus, de vulneribus, de lue venerea. Lugduni et Colon. Altobrog. 1698.*
Gendron, Deshayes: *Sur la nature et la guérison des Cancers. Paris 1701.*
Klug: *De tumoribus in genere. Duisburg 1703.*
Busmann: *De Carcinomate. Leiden 1708.*
Welsch, Ludwig: *Dissert. de cancro Mammarum. Lipsiae 1709.*

[1]) Außer den im Text bereits angeführten Schriften.

Beckett, W.: *New Discoveries relating to the cure of Cancer . . . London 1711.*
Deidier, M.: *De tumoribus praeter naturam. Paris 1711 (vgl. auch Bd. II, S. 126).*
Nitschio, Friedrich Joh.: *Dissert. inaug. de Cancro. Jenae 1713.*
Deidier, Anton: *Dissert. medica de morbis venereis, cui adjungitur Dissert. de Tumoribus. London 1724, 129 S. (Seltene Ausgabe!).*
Tabor: *Diss. de Cancro Mammae ejusque novo exstirpendi methodo. Traject. ad Rh. 1721.*
Perthes, Just.: *Diss. de cancro mammarum (Praes. Ludolf). Erfordiae 1726.*
du Bois: *Des scrofules, des Cancers et Lupus. 1726.*
Alberti, Mich.: *Diss. de Cancro. Halae 1731.*
Gosky, Chr. With.: *Diss. de Cancro (Praes. Mich. Alberti). Halae 1731.*
Kaltschmidt *sub praesidio* **Teichmeyer:** *Diss. de Cancro in specie mammar. Jenae 1732.*
Lopez, Bernardo: *Triunfos Partidos Entre el Cancro Obstinado y el Cirujano Advertido. Madrid 1737. (28 S., enthält Zitate aus Ettmüller, Fallopio u. a. und Mitteilungen über den Gebrauch des Arseniks.)*
Deidier, A.: *Diss. sur la nature et la guérison des tumeurs. Paris 1738.*
Martinez, J. de Carmon: *Triumpho Conseguido del Cancro Obstinado. Por el Cirujano Instruido. Madrid 1738.*
Porhilo y Giorro: *Impugnacion de los triumfos partidos entre el cancro obstinado etc. Madrid 1738.*
Oelinger, F. C.: *De Belladonna tamquam in cancro imprimis occulto. Halae 1739. I.-D. (Mich. Albert. Praes.).*
Holland, Joh. Jacob: *Dissert. inaugur. med. chir. existens Carcinoma labii inferioris absque sectione persanatum. Rinteln 1739 (vgl. Bd. II, S. 527).*
Lassone: *Mém. sur le Cancer. Paris 1739 (Mém. inséré dans les prix de l'Académie de Chirurgie).*
Thomas Beckel: *Dissert. de Cancro. London 1740.*
Kemme, Joh. Christophilus: *Genesin Scirrhorum simplicium. Halae 1740.*
Knobloch, Mich. Ludovici: *De Cancro Mammae sin. Dissert. Erfordiae 1740.*
Vacher: *Diss. sur le Cancer des Mamelles. Besançon 1740.*
Grashuys, J.: *Exercit. de Scirrho et Carcinomate. Amstelod. 1742.*
Boyer, J. B. *(Praes. L. R. Desbois)*: *An in omni tumore ut plurimum sit tentanda resolutio. Paris 1742.*
Schaedel, Chr.: *Cancer, Krebs, Wolff, Noli me tangere. I.-D. Jena 1746.*
Quadrio, G. M.: *Nuovo metodo per curare agui Canchero. Venez. 1750.*
Pousse: *An tumoris cancrosi radicitus ablati regeneratio rursus chirurgiae tradenda? Diss. Paris 1750.*
Hamburger, Georg: *De Scirrho. I.-D. Jena 1751. (Kataplasmawirkung!)*
Langguth: *De potiss. Cancri mammar. Caus. Wittenb. 1752.*
Endtern, C. E.: *Sammlung vom verborgenen und offenen Krebs. Hamburg 1753.*
Norfolk, W.: *Essay on the method of treating Cancer Tumores. London 1753.*
Lambergen: *Lect. inaug. sistens Ephemeridem persanati carcinomatis. Groningae 1754.*
Roederer, J. G. und J. G. Ch. Hirschfeld: *De uteri scirrho. Göttingen 1755 u. 1756 (vgl. Bd. II, S. 917).*
Perry, C.: *Mechanical account of the hysteric. passion with an append. on Cancer. London 1755.*
Cless, Car.: *(Praes. Büchner, A.). De medicamentor. Mercurial. usu in cancro. Halae 1755.*
Kaltschmidt *(Gladbach)*: *De Scirrho in genere. Jenae 1759.*
Böhmer: *Diss. de Cancro occulto et aperto. Halae 1761.*
v. d. Haar: *Verhandeling over de Natur en Aart van de Klierkuvest en Kankergezwellen. Amsterd. 1761.*
Molinarius, C.: *Historia mulieris a scirrho curatae. Vindob. 1760.*
Zaffarini, N.: *Storia di due mamelle demolite nella di cui scirrosa sostanca sono stati trovati novi aghi. Venez. 1761.*
Siegwart: *Diss. sistens Hist. Mammae cancros. methodo simpliciore sanatae. Tübingen 1763.*
Mangaldi u. Bagkmann: *De generibus et speciebus tumorum. Tübingen 1763. Erford. 1764.*
Burrows, J.: *Practic. essay on Cancers. London 1767.*
Marc, F. X. de: *Tractat. de Cancro et Spina ventosa. Viennae 1767.*
Gamet, J. M.: *Lettre . . . sur les effets d'un remède contre les Malad. cancér. Paris 1767.*
— *Théorie nouv. sur les malad. cancér. 1772 (vgl. Bd. III$_2$ S. 134).*
— *Traité des Affect. cancér. 1777. (Nur kompilatorisch!)*
Hill, Jac. u. Joh.: *Cases in Surgery particul. of cancers. Edinburgh 1772.*
— *Plans and useful Directions for those who are affected with Cancers. London 1773.*
Derens, C. M.: *I.-Diss.: De Fungo cancroso ex verruca orto. Agentorat. 1772.*
Gooch, Benjamin: *Quecksilbersublimat bei Krebsschäden. Norwich 1773.*
Lisle, de: *Traité du vice cancéreux. Paris 1774.*
Delaizé, Simon Claudius: *De Scirrho. Thèse de Paris 1774.*

Merula, Gaet.: *Riflessioni sulla Natura . . . dei Cancri. Florenz 1775 (mit Kupfertafeln).*
Gesner, J. Aug. Phil.: *Abh. vom ächten Krebs. Nördlingen 1776.*
Hopkins: *De Scirrho et Carcinomate. Edinb. 1777.*
Lerche: *Diss. observat. de cancro mammar. sistens. Göttingen 1777.*
Guy, Melmoth: *Select. number os scirrhous and cancrous cases. London 1777.*
Gescher: *Heelkundige Mengelstoffen. Amsterd. 1778.*
Camper, P.: *Verh. over den waaren Aart der Kankervording. Amsterd. 1779.*
Rowley, W.: *Select. Cases in Scirrhus . . . London 1779 und: Abhandl. über die gefährlichen Zustände an den Brüsten der Kindsbettnerinnen, nebst Bemerkungen über den Krebs und dessen Heilarten. (A. d. Englischen. Breslau und Hirschberg 1794.)*
Stephan, Friedrich: *Disput. de Signis Cancri. Lipsiae 1782.*
Flores, Joseph: *Especifico nueo amente descubierto en el Reyno de Goatemala para la curacion radical del horribile mal del cancro. Madrid 1782. (12 S., empfiehlt den Gebrauch der Eidechsen innerlich und äußerlich, eine bei den Indianern übliche Methode der Krebsbehandlung.) Vgl. Bd. III_2 S. 437.*
Lagarde, Mathurinus de: *De Cancro generatim Tentamen. Monspelii 1780 (18 S.).*
Burrows, J.: *New practical essays on Cancers. London 1783.*
Clarke: *Diss. de Cancro. Edinb. 1784 (nach Rust; nach Köhler schon 1744 erschienen).*
Jänisch, J. H.: *Abh. vom Krebse und der besten Heilart desselben. Petersburg (1784, 1793 u. 1804). (Empfehlung von Bleiweiß!)*
Hahn: *Diss. de Cancro occulto et aperto. Gießen 1784.*
Falgaxrac, Joh. Josef Seb.: *Tentamen med. de Cancro. Monspelii 1785.*
D. van Gescher's *Verh. über die Natur und Heilung der verschiedenen Arten von Geschwülsten. (Aus dem Holländischen.) 1786.*
Nicolai, C. B.: *Abh. über Entzündung und Eiter, Brand, Skirrh und Krebs. 2 Bände. Jena 1786.*
Zencker, Joannes Theophil: *De Scirrho et Cancro. I.-D. Halae 1786.*
Saffory, Henry: *Treatise on the cause and effects of scirrhous tumours and cancers. London 1786.*
Petzold, J. N.: *Von Verengerung und Verhärtung des unteren Magenmundes. Dresden 1787.*
Barfoth: *De Criteriis et remediis Cancri. London 1787.*
Steidele: *Versuch einiger spezifischer Mittel wider den Krebs. Wien 1788.*
Bell, G.: *Thoughts on the Cancer of the Breast. London 1788.*
Bertrandi, A.: *Abhandlung von den Geschwülsten. 1788. (Vgl. Bd. II, S. 217.)*
Römer, Jac.: *Über den Nutzen und Gebrauch der Eidechsen in Krebsschäden. Leipzig 1788. (Vgl. Bd. III_2, S. 438.)*
Rameux, de: *De Scirrho et Cancro. Oenderg 1788.*
Fearons, Heinrich: *Abh. vom Krebse. Aus dem Englischen. Duisburg 1790.*
Braune, C. G. C.: *Quaedam de Carcinomatis semiotice. Lipsiae 1791.*
Hamilton, R.: *On scropholous affections with remarks on scirrhus. London 1791.*
Hebenstreit, E. Benjamin Wilhelm: *Commentar zu* **B. Bell:** *Über die Geschwüre. 1793. (Vgl. Bd. II, S. 488, 513; Bd. III_2, S. 54, 183; Bd. IV, S. 21 und an vielen anderen Stellen.)*
Howard: *Plan for the relief of Cancer. London 1793.*
Pearson, Joh.: *Pract. observat. on Cancer complaints. London 1793.*
Brach: *Cur resect. Scirrh. aut Carcinomat. iisdem aut vicin. part. saepissime redeat? Cöln 1794.*
Sömmering, Th.: *De morbis vasorum absorbentium. 1794. („Plus una vice carcinoma mammae cultro feliciter sanavi relictis glandulis axillaribus non parum tumidis.") Vgl. Bd. II, S. 126, 361 und an vielen anderen Stellen.*
Pfister: *Diss. de Cancri spec. quad. circa Rhenum infer. commun. Duisburg 1796.*
Köhler, J. P. G.: *Ältere und neuere Kurmethoden des offenen Krebses. Altenburg 1796.*
Franz, F. F.: *Dissert. de angustatione pylori callosa. Altenburg 1796.*
Simmons: *Observations on Cancer. London 1798.*
Seneaux, J. F. fils: *Diss. sur le Cancer. Montpellier 1798. (Vgl. Bd. II, S. 435.)*
Pauli, J. A. G.: *Rogitata quaedam de scirrho et cancro in specie mammarum. Jenae 1798 (52 S.).*
Desault: *In seinen Oeuvres chir., T. III, Paris 1803, enthält folgende Abhandlungen:* **Aublanc, J. B.:** *Diss. sur le Cancer.* **Begnignot, J.:** *Diss. sur les differents moyens employés sur la cure du Cancer.*
Käntisch: *Cases of Cancer. Newcastel 1802.*
Roux, Jos.: *Vues génér. sur le Cancer. Paris 1803.*
Busch, W.: *Observat. on the cause and format. of Cancers. London 1804.*
North: *Obesrvat. or the treatment of scirrhous tum. London 1804.*
Thomas, R.: *Commentar or the treatment of Scirrh. London 1805—17.*
Young, S.: *Inquiry into the Nature of Cancer. London 1805.*
— *Minutes of cases of Cancer. London 1816.*

— *Further reports of cases treated by pressure. London 1818.*
Droste, Joh. Carol. Justus: *Diss. inaug. de Cancro. Helmstadt 1805.*
Le Brittevillois: *Diss. pathol. med. de cancro mammarum. Paris 1805.*
Fourcade: *Sur le Cancer de l'Uterus. Paris 1806.*
Ferrier, F.: *Observat. et considerat. sur le Cancer. Paris 1806 (sehr gute Monographie).*
Biessy: *Quelques considérations physiol. médic. sur le cancer avec tumeur primitive. Montpellier 1806.*
Levêque-Lasource: *Recherches sur le cancer en général et observations sur le carcinome de la tunique vaginale. Paris 1806. (Vgl. auch Bd. II, S. 469 und an vielen anderen Stellen).*
Zaudel: *Diss. de carcinomate. Landshut 1807.*
Mesnil-Viel-Haut: *Diss. sur le Cancer. Paris 1807.*
Lambe, W.: *Report of the effects of a pecul. regimen on scirrh. tum. London 1809.*
Puzin, J. B.: *Sur quelques faits rares de médecine pratique usw. Paris 1809.*
Denmann: *Observat. on the cure of Cancer. London 1810.*
Johnson: *Pract. ess. on Cancer. London 1810.*
Stocker: *Observat. on the cure of Cancer. London 1810.*
Howard: *Pract. observat. on Cancer. London 1811.*
Leger, C. J. F.: *Les affect. cancér. Paris 1811.*
Robert: *L'art de prévenir le Cancer au Sein. Marseille 1813. (Vgl. Bd. II, S. 1108.)*
Baumann, F. A.: *Dissert. inaug. med. chir. de Cancro. Lipsiae 1814.*
Rodmann: *Pract. explanat. of Cancer. London 1815.*
Doyen: *Cancer considér. comme maladie du système nerv. Paris 1816.*
Bell, C.: *Surg. observat. London 1816.*
Boyer, Br.: *Traité des malad. Vol. I. Art. Fongus haematodes. Paris 1816. Deutsch von C. Textor. Würzburg 1818—19.*
Rouzet: *Recherches et observat. sur le Cancer. Paris 1818. (Vgl. Bd. II, S. 28 und an vielen anderen Stellen).*
Ferminelli, G.: *Natura e remed. dei Carcinomi. Terni 1820.*
Roth: *De Scirrho et Carcinomate. Berlin 1823.*
Warnecke, H. C. Wilhelm: *Nonnulla de Cancro. I.-D. Berlin 1823.*
Vorstmann *(Vater u. Sohn): Verh. over den Kanker. Utrecht 1824. (Preisschrift!)*
Draeze, F. H. Haver: *Verhandling over den Kanker. Utrecht 1824.*
Günther, G. B.: *Diss. Analecta ad Anat. fungi medull. Berlin 1824. (Vgl. Rust's Magazin, Bd. 14.)*
Miguel: *An Scirrhus insanabilis? Paris 1824.*
Puel: *Sur le Cancer (Mém. de Méd. milit. T. 17). Paris 1825.*
Farr, W.: *Method whereby occult Cancers may be cured. London 1825.*
Velpeau: *Cas remarquable de malad. cancér. Paris 1825. (Krebsmassen in der Aorta und Vena cava bei Mammacarcinom.)*
Lisfranc: *Mém. sur le Squirrhe (Arch. génér. de méd., T. II, p. 352). 1826. (Hielt fas jeden Brusttumor für krebsartig.) Vgl. Bd. IV, S. 80.*
Baring: *Beobacht. und Bemerk. über den Markschwamm. (Holscher's Hannöversche Annalen, Bd. I.)*
Boedecker, Henricus: *De Scirrho et Carcinomate. I.-D. Berlin 1826.*
Meyen, F. J. F.: *Untersuch. über die Natur parasitärer Geschwülste. Berlin 1828.*
Prus, R.: *Rech. nouv. sur la Nature du Cancer de l'estom. Paris 1828.*
Rilgen: *Afterbildungen (Graefe-Walther's Journal, 1828, Bd. XI).*
Nisle: *Markschwamm (Horn's Archiv 1829 und Rust's Handb. der Chirurgie, Bd. XI).*
Leblanc u. **Trousseau:** *(Arch. génér., 1828, Bd. 18).*
Lawrence, W.: *Observat. on Tumours. (Med. chir. Transact. London 1832, Vol. 17.)*
Ullmann: *Artikel „Cancer" in: Berlin. Encyclopäd. Wörterbuch der med. Wissenschaft, Bd. 6, S. 559 und Bd. 13 (Fungus). Berlin 1831. (Angebliche Heilung vieler Krebsfälle durch Jodkali.)*
Copland: *Artikel „Cancer" im Dict. pract. méd. 1832.*
Kerr: *Artikel „Fungus haemat." in Forbe's Cyclopaed. of pract. med. London 1833.*
Carswell: *Artikel „Scirrhus" ibidem.*
Mühry, A.: *Diss. ad parasitor. malignor. imprimis ad fungi medull. oculi historiam. Göttingen 1833.*
Hodgkin: *Lect. on the Morb. anat. of the Ser. and Muc. Membranes. London 1836.*
Emmert, M. Fr.: *Vergl. Darstellung des Krebses, Markschwamms und der Tuberkulose. Tübingen 1836.*
Godelle: *Über Natur und Behandlung des Krebses. (Revue méd. Mai-Juni 1836.)*
Miramant, Artidare: *Du Cancer en général. Thèse de Paris 1837 (31 S.).*

III.

Die Blastemtheorie.



Histologische Periode.

Die Entdeckung der Zelle und deren Einfluss auf die Lehre von der Krebskrankheit.

Die Lehre von der freien Zellbildung.

Die einzigen Fortschritte, die bisher in der Krebspathologie zu verzeichnen waren, lagen, wie wir gesehen haben, auf anatomischem, bzw. pathologisch-anatomischem Gebiete, doch beschränkten sich die Kenntnisse in bezug auf die Struktur des Krebses nur auf den grob makroskopischen Bau.

Obwohl nun das Mikroskop schon seit dem Ende des 16. Jahrhunderts von H. Jansen erfunden, und von Malpighi, Leeuwenhoek u. a. Forschern benutzt, zu vielen wertvollen Entdeckungen auf anatomischem Gebiet geführt hatte, so war doch dieses Instrument noch von keinem Autor zur Erforschung des feineren Baues des Krebses angewendet worden.

Die schon S. 90 erwähnten Forscher Everard Home und Muys gebrauchten wohl das Mikroskop, wußten jedoch mit dem Befund, „den kleinen Kügelchen", nichts anzufangen, zumal die damalige Beschaffenheit der Linsen nur sehr undeutliche Bilder ergab.

Erst, nachdem im Jahre 1824 Silligues durch Chevalier das erste achromatische Mikroskop hatte konstruieren lassen, welches im August desselben Jahres der Académie des sciences in Paris präsentiert wurde, wurde dieses Hilfsmittel von den Forschern häufiger benutzt.

In der Erforschung der feineren Struktur der organischen Gebilde standen die deutschen Autoren in erster Reihe.

Schleiden[1]) hatte im Jahre 1831 als Formelement der Pflanze die Zelle erkannt, Robert Brown[2]) hatte im Jahre 1833 den Kern der Zelle bei Orchideen beobachtet, den er mit Areola oder Nukleus bezeichnete; im Jahre 1838 veröffentlichte Theodor Schwann[3]) seine epoche-

[1]) 1779—1864.

[2]) Organs and Mode of Fecundation of Orchideae 1833.

[3]) 1810—1882. Allgemein wird die Schwann'sche Entdeckung in das Jahr 1839 verlegt, in diesem Jahr erschien allerdings erst die größere Abhandlung: Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen. Berlin bei G. E. Reimer, 8°, 270 S. mit 4 Kupfertafeln. Den Hauptinhalt dieser Arbeit hatte Schwann jedoch schon im Jahre 1838 in drei Artikeln, Nr. 91, 103 und 112, in dem von Ludwig Friedrich v. Froriep (Obermedizinalrat in Weimar) und Robert Froriep (Preuß. Mediz.-Rat) herausgegebenen „Neuen Notizen aus dem Gebiet der Natur- und Heilkunde", Bd. V, veröffentlicht. Es wäre ja sonst Johannes Müller nicht möglich gewesen, sein Werk noch in demselben Jahr zu veröffentlichen.

machenden Untersuchungen über die „Analogie in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen", Studien, die er ein Jahr später in Form einer größeren Monographie herausgab.

Schwann unterschied die Zelle, den Kern und das Kernkörperchen und erkannte bereits die Bedeutung des Kerns für das Wachstum der Pflanzen, welches auf folgende Weise vor sich geht:

1. Die Zellen dehnen sich aus,
2. die Wände verdicken sich,
3. die Zahl der Zellen vermehrt sich.

Schwann wies nun nach, daß alle tierischen Gewebe auf eine analoge Zellenbildung zurückzuführen wären. Als Studienobjekt benutzte er die Chorda dorsalis und das Keimbläschen, dessen Zusammensetzung aus Zellen er erkannte.

Bemerkenswert aus dieser ersten Notiz, die in Form eines Briefes an Professor C. H. Weber gerichtet war, ist am Schluß die Aufforderung, auch die Geschwülste auf ihre Zusammensetzung aus Zellen zu prüfen, zumal schon Johannes Müller zu dieser Zeit (1836) den zelligen Bau des Cholesteatoms erkannt und beschrieben hatte. (Rede zur Feier des 42. Stiftungstages der Pepinière, 2. August 1836.)

Obwohl nun diese fundamentale Entdeckung ausschließlich ein Verdienst deutscher Autoren gewesen ist, hat es nicht an Stimmen gefehlt, die diese Errungenschaften französischen Forschern zuschrieben.

Paul Broca[1]) vertrat diesen Standpunkt ganz besonders energisch; Raspail und Royer Collard, zwei französische Ärzte, sollten nach ihm schon lange vor Schleiden und Schwann die Zellstruktur der Pflanzen- und tierischen Gewebe erkannt haben.

Nun ist es ja richtig, daß schon viele Forscher vor Schleiden und Schwann, z. B. Malpighi, R. Hooke u. a. die pflanzliche Zelle gesehen hatten, und daß Raspail[2]) sich mit diesem Problem ganz besonders beschäftigte.

Nach meinen Untersuchungen über diese Frage fand ich, daß Raspail am 21. Juli 1826 in der Société d'Histoire Naturelle in Paris[3]) einen Vortrag hielt, betitelt: „Recherches chimiques et physiologiques, destinées à expliquer la structure et le développement des tissus végétaux, . . . ainsi que la structure et le développement des tissus animaux", in dem er hauptsächlich das Wachstum der Pflanzen durch Vermehrung der Zellen nachwies, in welcher Weise dies aber geschähe, darüber konnte er keine Auskunft geben.

Im Jahre 1827 veröffentlichte Raspail[4]) über dasselbe Problem eine größere (176 S.) Arbeit, in welcher er den Satz aufstellte „que toutes les parties organisées se forment aux dépens des vésicules élementaires microscopiques"; schon hier nimmt Raspail ausdrücklich die Priorität für die Begründung der Zellenlehre für sich in Anspruch.

Raspail hat also das Verdienst, als erster den Begriff „Zelle" in mikroskopischem Sinne geschaffen zu haben. In demselben Jahre beschrieb er in dem von Breschet herausgegebenen „Repertoire d'Anatomie et de Physiologie" (T. III, p. 174) Paris 1827 das Fettgewebe und die Fettzelle, wie sich die junge Zelle aus der alten entwickelte, und wie aus der Zelle das Gewebe entsteht.

[1]) l. c. S. 118.
[2]) Geboren 1794, gestorben 1858.
[3]) Vgl. Bullet. des sciences naturelles. Paris 1826. Bd. 10, S. 251.
[4]) Vgl. Mém. de la Société d'Histoire naturelle de Paris. 1827.

„Donnez-moi", sagt er daselbst, „une vésicule dans le sein, de laquelle puissent s'élaborer à mon gré d'autres vésicules et je vous rendrai le monde organisé!"

Royer Collard[1]) teilte der Anatomischen Gesellschaft in Paris ähnliche Befunde mit, die er aber erst im Jahre 1828 veröffentlichte. Collard untersuchte sowohl das normale, als auch das pathologische Gewebe und unterschied drei Perioden vom embryonalen bis zum definitiven Gewebe:

1. État organique-amorph-normal = Succus formativus; in krankhaftem Zustande = Lymphe plastique (Blastem der deutschen Autoren),
2. État globuleux (Dauerzustand beim niederen Tiere), Übergangsstadium zum Bleibenden, findet sich aber zuweilen im erkrankten Gewebe,
3. État fibreuse et laminaire bildet den definitiven Zustand der Gewebe.

Über den Cancer veröffentlichte er ein Mémoire[2]), in dem er die Entwicklung des Cancers mit der des Embryos verglich, eine Entwicklung, die nur durch die mehr oder minder vorgeschrittene Zusammensetzung ihrer Elementarteile voneinander unterschieden wäre.

Obwohl diese Tatsachen feststehen, hat Schwann doch das unsterbliche Verdienst, zuerst ausgesprochen und näher begründet zu haben, daß es ein gemeinsames Entwicklungsprinzip für die verschiedensten Elementarteile des Organismus gäbe, und daß dieses durch die Zellenbildung repräsentiert würde.

Auf diesem Fundamentalsatze haben deutsche Histologen weiter gebaut und auch für die Pathologie des Krebses Bedeutendes geschaffen.

Während bis dahin die deutschen Autoren in der Krebsforschung keine bedeutende Rolle gespielt haben und mehr reproduktiv als produktiv sich betätigten, kamen nunmehr von Deutschland aus neue Anregungen, von deutschen Autoren wurden neue Bahnen eingeschlagen zur Lösung des dunkeln Problems der Krebskrankheit.

Noch ganz unter dem Eindruck der Schwann'schen Entdeckung, widmete sich einer der genialsten Anatomen und Physiologen aller Zeiten,

Johannes Müller[3]),

der Erforschung dieser Krankheit. Er suchte auf dem schon von Schwann hingewiesenen Wege mittels des Mikroskops den feineren Bau pathologischer Gewebe, besonders der Geschwülste, zu ergründen und auf diese Weise der Lösung des Krebsproblems näher zu kommen.

Obwohl schon einzelne Forscher sich dieses Hilfsmittels, wie wir gesehen haben, bei der Erforschung der anatomischen Struktur des Krebses bedient hatten, waren doch ihre Bemühungen ohne Erfolg geblieben. Nach der Entdeckung der Zelle studierte besonders Gluge[4]) in Paris die Enzephaloide mit Hilfe des Mikroskops und veröffentlichte seine Ergebnisse am 2. Januar 1837[5]). Er beschreibt als Inhalt der Krebsflüssig-

[1]) Comptes rend. 1826.

[2]) Mémoire sur les caractères du Cancer. Bullet. de la Société anat. 1828.

[3]) 1801—58, Professor der Physiologie, Anatomie u. Embryologie in Bonn und Berlin.

[4]) 1812—1899, Patholog. Histolog in Brüssel.

[5]) Recherches microscop. sur le fluide contenu dans les cancers encéphaloides. (Comptes rend. des Séances de l'Académie des Sciences. 2. Jan. 1837. Bd. IV.)

keit, die er bei 300facher Vergrößerung untersuchte: „des corps globuleux", die fast drei Viertel des gesamten Gesichtsfeldes einnahmen, Gebilde, die von sphärischer Form und etwa 0,008 mm groß wären.

Er wußte aber mit diesen „corps globuleux" nichts anzufangen, gab ihnen auch keine histologische Bezeichnung und fand nichts für Krebs Besonderes an ihnen, da er diese „corps" auch in gesundem Gewebe vorfand.

Im Jahre 1838 veröffentlichte dann Johannes Müller seine epochemachende Schrift: „Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste"[1]).

Man hatte bisher, wie wir schon wiederholt erörtert haben, den Krebs nur nach äußeren Formenverhältnissen, nach der Konsistenz und nach Unterscheidungsmerkmalen, die man auf dem Durchschnitt mit bloßem Auge wahrnehmen konnte, untersucht.

Bisher unterschied man folgende Krebsarten: Zirrhus, Medullarsarkom, Alveolarkrebs und melanotischen Krebs. Müller fügte noch zwei charakteristische Formen hinzu: das Carcinoma reticulare und fasciculatum.

Unter Zirrhus oder Carcinoma simplex oder fibrosum (nach Müller) hatte man bisher im allgemeinen den eigentlichen Krebs verstanden, und alle Schilderungen über diese Krankheit bezogen sich meistens auf den Zirrhus. An grob anatomischen Beschreibungen desselben hatte es bisher nicht gefehlt.

Wir verweisen nur auf die Beschreibung von Hodgkin (S. 89, Entstehung aus Zysten), auf die Schilderung der Erweichung von Breschet und Ferrus (S. 99) und auf die ausführliche Untersuchung von Wardrop (S. 85). Eine genauere Beschreibung über das makroskopische Verhalten des Zirrhus hatte auch Beclard[2]) gegeben.

„Der Scirrhus ist, nach Beclard, hart, wie Knorpel, das Gewebe ist weiß, ein wenig bläulich und durchscheinend, wenn es in dünne Scheiben gespalten wird. Es bildet mehr unregelmäßige Maschen als der Tuberkel, erweicht sich ebenfalls, wird dann durchsichtig, gräulich oder rötlich und sieht wie Gallerte oder Sirup aus."

Ein weiterer Fortschritt in bezug auf die Untersuchung der makroskopischen Struktur war durch Travers[3]) gemacht worden, der den Tumor auswusch und mazerierte.

Bei diesem Verfahren konnte Travers konzentrische Areolae sehen, deren Räume mit einer weißen, körnigen Materie gefüllt waren, welche aus den Maschen ausgekratzt werden konnte. Diese Areolae waren in unregelmäßigen Zwischenräumen durch mattweiße Linien gekreuzt, die radial verliefen und mit bloßem Auge erkennbar waren. Den Durchschnitt des Tumors verglich Travers mit dem einer Zitrone.

Einige Autoren behaupteten, daß die Zirrhusmasse eine Knorpelmasse[4]) wäre, andere wieder hielten die festen, weißen, ligamentösen Bänder charakteristisch für den Zirrhus.

Auch in bezug auf die Gefäße des Zirrhus war man sich nicht einig. Einige hielten den Zirrhus für gefäßlos (Lobstein), andere wieder, be-

[1]) 2 Lieferungen. Folio, 60 S. mit 4 Kupfertafeln bei G. Reimer (Berlin).

[2]) Übersicht der neueren Entdeckungen in der Anatomie und Physiologie. Übersetzt von Cerutti. Leipzig 1823, p. 341 (nach J. Müller).

[3]) Med. chir. Transact. XV, p. 208.

[4]) Vgl. Rouzet: Recherches et Observations sur le Cancer. 1818.

sonders Cruveilhier, glaubten, daß im Zirrhus nur Venen vorkommen, von denen auch der Krebs seinen Ausgangspunkt nähme (vgl. S. 109). (Nach Müller handelte es sich hierbei übrigens um eine Phlebitis.) Aber Müller behauptete, wo Arterien sind, müssen auch Venen sein, und er hat auch stets Blutgefäße beim Zirrhus gefunden.

Nach Müller besteht der Zirrhus makroskopisch aus einer grauen Grundmasse und aus feinen, weißen Fäden. In drüsigen Krebsen kann man die Masse durch Mazeration oder Ausschaben entfernen, und es bleibt dann ein sehr unregelmäßiges Maschengewebe von festen Faserbündelchen übrig.

Mikroskopisch nun (bei 400—500facher Vergrößerung) besteht, nach Müller, die graue Grundmasse aus Bildungskugeln, d. h. aus durchsichtigen und hohlen Zellchen, die unlöslich in Essig und kochendem Wasser sind. Im Innern derselben sah Müller kleine Körnchen, in anderen wiederum ein stärkeres Körperchen, wie einen Kern, oder wie ein kleineres, in der Zellkugel enthaltenes Bläschen. Müller sah auch schon jüngere Zellen in ältere eingeschlossen, und von den jüngeren war wiederum jede mit noch einem kleinen Kernkörperchen versehen.



Fig. 1.
Aus Johannes Müller: Über den feineren Bau der Geschwülste usw. Taf. I. Fig. 14. Zellen mit Keimzellen und Kernen aus einem ulzerierten Mammakarzinom.

Diese Bildungskügelchen fand Müller lose in den Maschen eines faserigen Stromas[1]) liegend. Ob das Kernchen einer eingeschachtelten, jungen Zelle entsprach, war, nach Müller, schwer zu entscheiden, die Bläschen aber hatten mehr Ähnlichkeit mit jungen Zellen, obwohl es Müller bekannt war, daß Schwann in fötalen Zellen schon einen Kern mit Kernkörperchen beschrieben hatte. Außer den Bildungskugeln fand Müller auch viele Fetttröpfchen.

Das Carcinoma reticulare hatte Müller bereits im Jahre 1836[2]) als eine besondere Krebsform beschrieben, welche von dem Carcinoma simplex durch die auf dem Durchschnitt schon mit bloßem Auge erkennbaren, retikulierten Figuren, die die graue Masse durchziehen, unterschieden wäre. Diese Form gewinnt auch eine größere Ausdehnung als das Carcinoma simplex, und der Konsistenz nach ist diese Krebsart dem Markschwamm ähnlich.

Das Carcinoma reticulare besteht aus einer kugligen Grundmasse, die in einem Stroma (Faserbündel) eingebettet ist.

Die retikulierten Figuren entstehen aus der Einlagerung von weißen Körnern, die etwa viermal so groß als die roten Blutkörperchen sind, in die grauen Massen.

Das Carcinoma alveolare ist, wie wir bereits erörtert haben, in Deutschland zuerst von Otto (vgl. S. 113), in Frankreich von Laënnec und Cruveilhier als Cancer gelatiniforme und aréolaire beschrieben worden. Das Charakteristische an dieser Krebsform war die Gallerte, mit der die Zellen ausgefüllt waren und zwar unterschied Cruveilhier einen

[1]) Ich bemerke hierbei, daß nicht Joh. Müller der erste war, der das Wort Stroma gebrauchte, wie Hansemann „die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste", 2. Aufl., Berlin 1902, S. 20, angibt, sondern Bichat. Vgl. S. 91.

[2]) Bericht über die Verhandlungen der Königl. Preuß. Akademie der Wissenschaften. Dezember 1836.

Cancer aréolaire gelatiniforme (mit durchsichtiger Gallerte), und einen Cancer aréolaire pultacé (mit trüber Masse).

Müller untersuchte diese Gallerte chemisch und fand, daß sie nach 18stündigem Kochen keinen Leim, sondern höchstens eine dem Speichelstoff ähnliche Masse lieferte.

Mikroskopisch fand Müller die Gallerte aus lauter kleinen, oft eingeschachtelten Zellen bestehend, ferner fand er stabförmige Kristalle und spindelförmige Körperchen.

Unterschieden ist das Carcinoma alveolare vom Carcinoma simplex dadurch, daß bei ersterem die Zellen fortwachsen und sich mit ihren Wänden verbinden, während bei letzterem eine fortschreitende Entwicklung und Verwachsung bei den zarten Zellkugeln des Carcinoma simplex und reticulare nicht stattfindet.

Bei dem Carcinoma melanodes, das Müller als eine Form der krebshaften Degeneration ansah, fand er, entweder im Stroma Zellen, die mit schwärzlichen Körnchen angefüllt waren, also Pigmentzellen, — oder freie Pigmentkörnchen mit Molekularbewegung, die durch das Platzen der Pigmentzellen frei geworden waren.

Den Markschwamm, oder das Carcinoma medullare, dessen Schicksale wir bereits erörtert haben (S. 84 und 114), faßt Müller nur als eine weichere Form des Karzinoms auf. Er untersuchte nun mikroskopisch die Struktur dieser Krebsform und fand sie der des Carcinoma reticulare sehr ähnlich, die Hauptmasse bestand aber aus **„geschwänzten Körperchen"**, die, nach Müller, Zellen vorstellen, welche auf der Entwicklungsstufe zu Fasern stehen geblieben waren.

Müller unterschied beim Markschwamm mehrere Formen, je nachdem er aus rundlichen Bildungskugeln, elliptischen, ungeschwänzten Körperchen, oder aus geschwänzten Körperchen bestand.

Auch über das Carcinoma fasciculatum s. hyalinum, dessen Struktur aus einer büschelförmigen, faserigen Grundmasse besteht, hatte Müller bereits im Jahre 1836[1]) berichtet. Die Substanz dieser Krebsform war glasartig durchscheinend, — daher die Bezeichnung hyalin.

Müller begnügte sich aber nicht mit der mikroskopischen Untersuchung allein, sondern bemühte sich auch, die chemische Natur des Krebses zu erforschen.

Er fand nun als Hauptmasse einen eiweißartigen Körper, der selbst bei langem Kochen unlöslich war; eine leimgebende Substanz konnte er nicht erhalten, obwohl andere Autoren wieder mehr Leim, als Eiweiß gefunden haben wollten; ferner aber fand er als chemischen Bestandteil einen Käsestoff, den er nach 18stündigem Kochen, durch Essigsäure aus dem Filtrat fällen konnte und die Gallerte. Aus der Gallerte konnte Müller, wie wir gesehen haben, eine dem Speichelstoff verwandte Substanz extrahieren, die Müller „Collonema" nannte.

Bevor wir nun das Ergebnis dieser außerordentlich wichtigen Arbeit Müller's zusammenfassen, müssen wir vorher noch einige Befunde Müller's genauer erörtern.

Zunächst waren seine Kenntnisse von der Zelle doch schon derartig vertieft, daß er angeben konnte, wie die jungen Zellen entstehen.

Er sagt selbst über diesen Vorgang folgendes:

Aus den Kernen entstehen die jungen Zellen, innerhalb der alten, oft bis zur dritten Generation. Die Wand der jungen Zellen ist durch-

[1]) Vgl. Berichte der Königl. Preuß. Akademie der Wissenschaften. Dezember 1836.

sichtig, die der alten verdickt. Die Einschachtelung der Zellen hat Müller nur beim Karzinom beobachtet, besonders beim Carcinoma alveolare, das aus lauter Einschachtelungen von kleineren und größeren Zellen, in denen wieder kleine Keimbläschen wären, besteht; die Zelle platzt schließlich.

Auch die bereits erwähnten Bildungskugeln des Carcinoma simplex sind, nach Müller, nicht bloß Zellen, sondern enthalten zuweilen eine oder mehrere rundliche Keimzellen, mit einem wenig dunkleren Wandkern, aus welchem sie sich wahrscheinlich entwickelt haben.

Die beim Carcinoma medullare von Müller beschriebenen **„geschwänzten Körperchen"**, die späterhin zu vielen Mißverständnissen Veranlassung gegeben haben, sind zuerst bei der Struktur des Enzephaloids von Valentin[1]) als spindelförmige Körperchen beschrieben worden.

Müller selbst beschreibt sie (S. 6) als elliptische Schläuche oder Zellen, welche an einem oder auch an beiden Enden in einen feinen, schwanzförmigen Faden von mehr oder weniger Länge auslaufen, im Inneren zuweilen granuliert sind und zuweilen einen etwas dunkleren Kern mit einem oder mehreren Kernkörperchen haben. Sie scheinen als Grundlage zur Bildung von Fasern zu dienen; aber in den Geschwülsten, welche aus den geschwänzten Körperchen bestehen, schreitet die Faserbildung nicht über die embryonische Form der Zellenfaser fort.

Müller fand diese Körperchen auch in gutartigen Geschwülsten, ebenso wie Schwann schon vorher in der äußeren Haut des Fötus, und Müller betont ausdrücklich, daß er sie als Vorstufen von Fasern ansehe, daß es also embryonische Formationen seien; diese embryonischen Formationen wiederholen sich, nach Müller, in den Geschwülsten auf die merkwürdigste Weise.

Was fand also Müller bei der mikroskopischen Untersuchung des Karzinoms als Elemente desselben?

Körner, Zellen, Fasern, Kristalle und geschwänzte Körperchen, — lauter Bestandteile, die man auch bei gutartigen Geschwülsten vorfand, nirgends ein spezifisches Element, und es ist das große Verdienst Müller's, nachgewiesen zu haben, daß auch die pathologischen Neubildungen, ebenso wie die normalen, tierischen Gewebe, aus Zellen bestehen.

Die mikroskopische Diagnose der einzelnen Elemente ließ hier also im Stich. Müller konnte auf diese Weise eine gutartige Geschwulst von einer bösartigen nicht unterscheiden, verwarf infolgedessen auch die Einteilung der Geschwülste in homologe und heterologe; deshalb ist auch das Karzinom, nach Müller, kein heterologes Gewebe, da die feinsten Teile desselben sich nicht wesentlich von den Gewebeteilen gutartiger Geschwülste und dem primitiven Gewebe des Embryos unterscheiden; nur gewisse anatomische Gruppierungen der Elemente, wie z. B. das Retikulum beim Carcinoma reticulare, die Alveolenbildung und die Pigmentproduktion wären für Karzinom charakteristisch. Unter Gewebe verstand Müller nicht solches im Bichat'schen Sinne, sondern die feinsten Formelemente, aus denen sich die Geschwulst entwickelt.

Auch die chemische Untersuchung gab keine Anhaltspunkte für die spezifische Erkennung des Karzinoms.

Deshalb mußte nun Müller, obwohl er kein Kliniker war, zur Diagnosenstellung die klinischen Erscheinungen besonders mit verwerten.

[1]) Repetitor. für Anatomie und Physiologie. 1837. S. 277, (nach J. Müller). Vgl. auch Müller's Archiv. 1837. p. 166.

Was ist nun nach Müller's Auffassung krebshaft?

Alle Geschwülste, welche die natürliche Struktur aller Gewebe aufheben, welche gleich von vornherein konstitutionell sind, welche nach Exstirpation rezidivieren und das Individuum töten. Die pathognomonische Bedeutung des von Cruveilhier entdeckten Krebssaftes erwähnt Müller nicht.

Die einzelnen Karzinomformen können ineinander übergehen und sich ersetzen (z. B. kann nach Exstirpation eines Mammakarzinoms, als Rezidiv Markschwamm auftreten).

Unter krebsiger Degeneration verstand Müller den Verlust des Eigengewebes des befallenen Teiles, welcher bei Entwicklung des Krebses verschwindet: Gefäße, Muskeln usw. werden in diese Degeneration hineingezogen!

So streng wissenschaftlich Müller bei der mikroskopischen Untersuchung nach der pathologisch-anatomischen Richtung hin vorging, so verfällt auch er, wie schon viele geniale Autoren vor ihm, in das Gebiet der Hypothesen, sobald es sich um die Erforschung des ätiologischen Problems handelte.

„Wie entsteht der Krebs?" Müller betrachtete als den ersten Beginn des Karzinoms die „Keimzellen", die jedoch nicht aus schon vorhandenen Fasern entstehen, sondern selbständig aus einem wahren Seminium morbi, das sich zwischen den Gewebeteilen des Organs entwickelt hat, sich bilden. Die erste Entwicklung hat nun eine Verdrängung der natürlichen Struktur durch die Formelemente des Krebses zur Folge.

Der zweite, wunde Punkt der Müller'schen Arbeiten bestand nun darin, daß Müller wieder auf die uralte, unwissenschaftliche Einteilung der Geschwülste in gutartige und bösartige hat zurückgreifen müssen.

Alle Tumoren, welche nicht knorplig, fett, zystisch oder fibrös sind, rechnete Müller zu den Karzinomen.

Er hatte in ähnlicher Weise im Jahre 1836 (in seinem Archiv) die Geschwülste in operierbare (sechs Formen: albuminoide, Sarkom, Zystosarkom, Enchondrom usw.) und nicht operierbare (sieben Formen) eingeteilt.

Diese Müller'sche Einteilung, obwohl sie sehr mangelhaft war, wurde für Deutschland lange Zeit klassisch: durch Müller wurde wieder das Einheitssystem für die Geschwülste proklamiert, wie zu Galen's Zeiten.

Die Lehre von den spezifischen Elementen des Krebses.

„Die geschwänzten Körperchen."

Der Nachweis Müller's von dem zellulären Bau der Krebsgeschwülste hatte den Krebsforschern neue Bahnen eröffnet, zur Lösung des Rätsels der Krebskrankheit. Man hatte allgemein das Bedürfnis, aus diesen Entdeckungen Müller's nunmehr etwas Positives, etwas für den Krebs Spezifisches, herauszufinden, und zwar mußte diese Eigenschaft doch der Zelle unter allen Umständen anhaften, um so mehr, als Müller ja selbst angegeben hatte, daß die Zellen, aus denen der Krebs besteht, nicht Abkömmlinge der physiologischen Gewebszellen wären, sondern als eigenartiges „Seminium morbi" zwischen den Gewebsteilen spontan entstehen. Und in diesem Drange, durchaus eine bestimmte Zelle als charakteristisch für den Krebs hinzustellen, griff man in mißverständlicher Weise dazu,

die von Müller, besonders beim Carcinoma medullare, vorgefundenen und beschriebenen „geschwänzten Körperchen" als die eigentlichen Krebszellen hinzustellen, obwohl Müller selbst ihre Deutung, wie wir eben erörtert haben, schon ausgesprochen und sie ausdrücklich als nicht spezifische Bestandteile des Krebses anerkannt hatte.

Wir müssen an dieser Stelle kurz erörtern, welche Ansichten man damals überhaupt über die Zellentstehung hatte, um die folgenden Erörterungen besser würdigen zu können.

Allgemein nahm man damals eine freie und eine gebundene Zellentstehung an.

Die Masse, aus der sich die Zellen frei bildeten, bezeichnete man nach Schwann'scher Art mit Blastem (von βλαστός = Knospe). Diese Art Zellen nannte man auch Phytotomen.

Die gebunden, von einer gegebenen Zelle aus stattfindende Entwicklung konnte nun, entweder innerhalb der Zelle, durch Kernteilung in zwei oder mehrere Teile und Umwandlung jedes Kernteils nach dem Schleiden'schen System in eine Zelle, teils noch innerhalb der Mutterzelle, teils nach Zerreißung der Mutterzellmembran, auch außerhalb stattfinden; oder, es bilden sich Hohlräume in den Zellen (Virchow's Bruträume), und die Zelle entwickelt sich aus dem diesen Hohlraum bildenden Blastem, oder die Zelle teilt sich selbst durch Halbierung mittels einer Scheidewand.

Von diesen drei Vorgängen hielt man den ersten, die frei Zellbildung aus dem Blastem, für den am häufigsten vorkommenden.

Die „geschwänzten Körperchen" spielten bei den deutschen Forschern, u. a. auch bei Th. Frerichs[1]), histologisch eine große Rolle, besonders aber bei den Praktikern, die in ihrer Hilflosigkeit der Krebspathologie gegenüber sich an einen Strohhalm anklammerten[2]). Virchow[3]) mußte noch im Jahre 1847 diesen schönen Traum zerstören, indem er die „geschwänzten Körperchen" als spezifische Elemente bekämpfte und ihre wahre Natur, wie es schon Johannes Müller getan hatte, hervorhob.

Virchow hat den Übergang dieser, in zwei Spitzen auslaufenden, kernhaltigen Faserzelle in Bindesubstanz direkt beobachtet und auch eine Abbildung eines derartigen Vorganges seiner Abhandlung beigefügt. Trotzdem lebten die „geschwänzten Körperchen" als spezifischer Elementarteil des Krebses im Auslande lustig weiter, und noch im Jahre 1858 bezeichnete J. Z. Laurence[4]) dieselben als den charakteristischsten Bestandteil des Krebses.

Die Lehre von der spezifischen Zelle.

Der Pseudocancer.

Die „geschwänzten Körperchen" waren also durch Virchow ihrer Spezifizität beraubt; trotzdem bemühten sich die Forscher, dem allgemeinen Bedürfnisse entsprechend, spezifische Elemente des Krebses zu finden.

[1]) Über Gallert- oder Colloidgeschwülste. Göttinger Studien 1847. I. Abt. 84 S., 2 Tafeln. Redig. von A. B. Krische in Göttingen.

[2]) Vgl. Hecker: Archiv für physik. Heilkunde. 1844. Bd. I, S. 257.

[3]) Virchow's Archiv. Bd. I. 1847. S. 94ff.

[4]) J. Z. Laurence: The Diagnosis of surgic. Cancer. London 1858. 2. Aufl., 126 S. mit 1 Tafeln.

Die von Johannes Müller inaugurierte, histologische Methode wurde hauptsächlich von französischen Forschern weiter fortgesetzt.

Während aber die deutschen Forscher sich meistenteils schwacher Vergrößerungen bedienten, um mehr die Struktur des Krebses kennen zu lernen, wandten die französischen Forscher starke Vergrößerungen an, um das spezifische Element zu finden.

Und ein solches, — in Gestalt einer **spezifischen Krebszelle** — glaubte Hermann Lebert[1]), einer der bedeutendsten Krebsforscher, im Jahre 1845[2]) gefunden zu haben.

Lebert hat das große Verdienst gehabt, die Krebsforschung nicht nur durch histologische, sondern auch durch klinische Studien zu vertiefen, während Johannes Müller mehr Histologe als Kliniker war.

Lebert teilte die Geschwülste nach anatomischen, mikroskopischen und klinischen Prinzipien ein, in homöomorphe (Laënnec's homologe), die aus Elementen, analog denjenigen des normalen Organismus bestehen, und in heteromorphe (Laënnec's heterologe), aus Elementen bestehend, die keine Analogie im Körper haben.

Dabei ist aber zu bemerken, daß Laënnec die Gewebe, während Lebert die Elemente klassifizierte. Dieser wichtige Unterschied wurde aber vielfach übersehen und homolog und homöomorph oft als identische Begriffe gebraucht.

Lebert rechnete nur den Cancer zu den heteromorphen Geschwülsten, während er die homöomorphen in fettige, fibröse, fibroplastische, melanotische, epitheliale, knorplige, Drüsen, hypertrophische, fibrinöse und zystische Tumoren einteilte.

Lebert glaubte, diese besondere und einzige Stellung dem Cancer deshalb geben zu müssen, weil „le globule cancéreux est la partie, qui distingue les tumeurs cancéreuses de toutes les autres productions morbides".

Dieser Krebszelle widmete Lebert seine ganz besondere Aufmerksamkeit. Die Größe der Zelle und des Kerns wurden genauen Messungen unterworfen, wobei er als Mittel eine Größe der Zelle selbst von 0,02—0,025, des Kerns von 0,01—0,015 und des Kernkörperchens von 0,004—0,005 fand.

Die Krebszelle selbst charakterisiert Lebert folgendermaßen:

„Le type de la cellule cancéreuse est une petite sphère régulière avec un noyau elliptique, excentriquement placé, occupant près de la moitié et au delà de l'intérieur et renfermant un ou plusieurs grands nucléoles."

Das Hauptsächlichste und Charakteristischste dieser Krebszelle war der Kern der Zelle selbst, der stets vorhanden sein sollte. Die Zelle selbst hat, nach Lebert, die mannigfachsten Formen: er unterscheidet Mutterzelle und Zelle mit konzentrischen Wänden; die Krebszelle selbst erleidet auch die verschiedensten Veränderungen.

Lebert behauptete nun in der ersten Zeit, daß nur diejenigen Tumoren als Krebse zu bezeichnen wären, die diese Krebszelle enthielten.

Diese Ansicht hat Lebert in zahlreichen Abhandlungen[3]) verfochten.

[1]) Eigentlich Lewy, 1813 in Breslau geboren; in Paris von 1842—45, besonders vergleichend anatomischen Studien obliegend, 1859 Professor in Breslau, gestorben 1878 in Bex.

[2]) Physiologie pathol. Paris 1845. T. II, p. 254.

[3]) Außer in seiner schon angeführten Physiologie pathol. noch in: „De la nature locale ou générale des tumeurs" (Mém. de la Soc. de biol. 1850. Ser. I. T. II, p. 145).

Infolge dieser Anschauungen mußte Lebert eine Reihe von Tumoren, die bisher klinisch und anatomisch zu den Krebsen gezählt wurden, z. B. das „Noli me tangere", ausscheiden, da er die spezifischen Krebszelle bei dieser Geschwulst nicht vorfand.

Lebert bezeichnete diese Tumoren als „Pseudocancer" und späterhin als „Kankroid"*).

Durch mikroskopische Schnitte, die bis dahin noch nicht gemacht worden waren, suchte er den Beweis zu erbringen, daß das Kankroid keine fremden Elemente enthalte, sondern nur durch Hypertrophie entstehe; — infolgedessen rechnete er es auch zu den homöomorphen Tumoren, während beim Cancer fremde Elemente an Stelle der normalen träten.

Lebert proklamierte also auch die lokale Natur und die Gutartigkeit des Kankroids.

Als aber, wie wir bald sehen werden, von anderer Seite gegen diese Lehre Lebert's heftige Opposition gemacht wurde, schränkte er die Spezifizität seiner Zelle etwas ein, indem er behauptete, daß man die isolierte Krebszelle als solche mikroskopisch nicht erkennen könnte, wohl aber das Krebsgewebe; späterhin gab er aber zu, daß auch die klinische Beobachtung zur Stellung der Diagnose nötig wäre.

An der Gutartigkeit des Kankroids hielt Lebert aber trotzdem fest.

Im II. Teil seines Hauptwerkes[1]) trat Lebert mit großer Energie für die Unität aller Krebstumoren ein. Scirrh, Enzephaloid, Fungus haematodes, melanodes und colloides bilden nur eine Gruppe. Als Prototyp betrachtete er das Enzephaloid.

Der Fungus haematodes, ist, nach Lebert, eine Abart des Enzephaloids. Ein Stadium der Härte und Erweichung des Krebses gibt es nicht.

Späterhin gab er allerdings die Erweichung zu, aber nicht als spezifischen Vorgang, sondern als Folge einer gestörten Ernährung.

Lebert hielt den Krebs für eine „maladie spéciale", und stellte sich die Entstehung des Krebses so vor, daß die Muskelfaser und das Drüsengewebe sich mit dem Krebsblastem, aus welchem sich die Krebszellen entwickeln, imbibiert, das normale Gewebe verblaßt und verschwindet, und an seine Stelle tritt die neue Krebsmasse.

Außer der spezifischen Zelle hielt Lebert für Krebs charakteristisch den Krebssaft, den Müller nicht weiter beachtet hatte, und das mit einem milchigen Stoffe infiltrierte und faserig aussehende Stroma, welches sich ebenfalls aus dem Krebsblastem, und nicht durch Hypertrophie des Gewebes bildet. Woher das Krebsblastem stamme, darüber

Über Krebs und die mit Krebs verwechselten Geschwülste im Gehirn und seinen Hüllen, Virchow's Arch. 1851, Bd. III, und besonders in seinem Hauptwerk: Traité pratique des maladies cancéreuses et des affections curables, confondues avec le Cancer. Paris 1851. 892 S., gr. 8°. Damals das Hauptwerk über den Krebs, hauptsächlich nach eigenen Beobachtungen bearbeitet; ferner in: Traité d'anatomie pathol. générale et spéciale. Paris 1855/57.

*) Schon Peyrilhe (Dissertation académ. sur le Cancer § LXIII. Vgl. auch S. 65) hatte unter der Bezeichnung „Cancroides" Ulzerationen beschrieben, die dem Cancer wohl ähnlich sehen, aber doch keine echten Krebse sind. Genauere Unterscheidungsmerkmale hatte er allerdings nicht angegeben.

Späterhin hat dann G. L. Bayle (Traité des maladies cancéreuses. Ouvrage posthume, herausgegeben von L. J. Bayle. Paris 1833, T. I, p. 93. Vgl. auch S. 95) das Kankroid mit dem „Cancer rongeant" verglichen. Klinisch unterscheiden sich, nach Bayle, diese Geschwülste von dem echten Krebs dadurch, daß sie heilen können, und daß sie keine Anschwellung der Nachbardrüsen verursachen.

[1]) S. 241—891.

kann Lebert nichts Positives sagen, er nimmt an, daß es aus dem Blut herrühre, — deshalb kann der Cancer sich auch überall bilden, wo Kapillargefäße vorhanden sind.

Eine Eigenart der Krebszelle besteht in ihren verschiedenen Formen und Metamorphosen.

Außer den schon erwähnten Mutterzellen, fand Lebert auch konzentrische Krebszellen („Cellules cancéreuses à parois concentriques").

Die normale Krebszelle ist von einer noch größeren Wand oder blättrigen Hülle umgeben; oft fand er auch nur freie Kerne ohne Kernwand.

Die Veränderungen der Krebszelle, die sich durch ihre Neigung zu Wucherungen und Metastasen auszeichnet, besteht, nach Lebert, in folgenden Erscheinungen:

1. Die Zelle zerfließt. Kern und Zelle zerfallen zu einem gestaltlosen Haufen von Molekülen.
2. Die Zellwände verdicken sich, so daß die Wand doppelte Konturen zeigt (dabei fanden sich oft durchsichtige, bläschenähnlich erscheinende Zellkerne).
3. Die Zellwand spaltet sich in flache Lamellen durch Imbibition mit Wasser.
4. Es findet eine körnig fettige Infiltration statt (Bildung von Glugeschen Entzündungskugeln!). (Vgl S. 128.)

Ferner fand Lebert Fett, Pigment, Kristalle und Blut als Bestandteile des Krebses, aber keine Lymphgefäße und Nerven.

Das Kankroid hingegen besteht, nach Lebert, aus normalen Elementen (Papillen, Epidermis, Epithelien und den Globes épidermiques = konzentrische Epidermiskugeln!), wächst durch Hypertrophie und metastasiert nicht.

Das Epithelioma und seine Trennung von den Krebsgeschwülsten.

Schon einige Zeit vor Lebert, hatte der ausgezeichnete Kopenhagener Anatom Adolf Hannover[1], im Jahre 1843, zuerst in einer Arbeit in dänischer Sprache[2] und dann im Jahre 1844 in Müller's Archiv für Anatomie und Physiologie[3], sich für die spezifische Krebszelle ausgesprochen und Abbildungen derselben veröffentlicht.

Nach Hannover zeichnet sich diese Zelle durch die verhältnismäßige Größe des Kerns, durch mehrere Kerne in derselben Zelle, durch das große Kernkörperchen und durch die Transparenz aus.

Hannover definierte demgemäß den Krebs als: „eine heterologe, organische Bildung, ausgezeichnet durch einen besonderen Bau, der namentlich auf einer eigentümlichen Zelle, der Krebszelle (Cellula cancrosa) beruht.

Hannover war also wohl der erste Autor, der die „spezifische Zelle" als Haupteigenschaft des Krebses bezeichnete, und der, ebenso wie Lebert, alle Geschwülste, denen diese spezifische Zelle fehlte, für nicht krebsig hielt.

Aber, ebenso wie Lebert auf Grund seiner Theorie gezwungen war,

[1]) 1814—1894.

[2]) Den pathologiske Anatomies swar paa Spörgsmaalet: Hvad er Cancer. Kopenhagen 1843.

[3]) Behla: Die Carcinomliteratur usw., Berlin 1901, S. 84, gibt das Jahr 1852 an, doch ist dies nicht richtig. Erst das Hauptwerk Hannover's erschien in diesem Jahre.

einen Tumor, den man bisher allgemein als Krebs angesehen hatte, von den Krebsen abzutrennen, weil er die spezifische Zelle nicht enthielt, und ihn als Kankroid zu bezeichnen, ebenso erging es Hannover, der auf Grund seiner Ansicht von der spezifischen Zelle sich genötigt sah, späterhin die Abtrennung einer besonderen Geschwulst vorzunehmen, die man bis dahin allgemein als Krebs ansah, und die er mit **„Epithelioma“**[1]) bezeichnete.

Hannover machte zur Diagnosenstellung bei seinen Studien in ausgiebigster Weise Gebrauch von dem Mikroskop, dessen Anwendung damals noch nicht so allgemein war, und fand dabei, daß diese von ihm mit „Epithelioma“ bezeichnete Geschwulst beim Menschen nur auf solchen Oberflächen der Haut und der Schleimhaut vorkommt, die mit einem vollständigen Pflasterepithel bekleidet sind, — nie bei solchen mit Zylinder- oder Flimmerzellen, sowie im Inneren der Organe, oder in geschlossenen Höhlen, die mit einem unvollständigen Pflasterepithel ausgestattet sind.

Der Sitz der Geschwulst befindet sich, nach Hannover, hauptsächlich in der Nähe der größeren Ausführungsgänge des Körpers (Mund, Nase, Rektum, Genitalien): besonders häufig aber findet man das Epithelioma an der Unterlippe.

Der Tumor entwickelt sich als eine kleine Verhärtung im Rete Malpighi dadurch, daß Oberhaut, Matrix und Rete Malpighi sich verdicken. Entwickeln sich nun alle diese Gebilde gleichmäßig, dann bleibt der Tumor eben, andernfalls wird er höckerig.

Die Oberhaut wird exkoriiert, es tritt ein Substanzverlust ein, und es bilden sich in die Breite und Tiefe um sich greifende Geschwüre mit harten, unterminierten Rändern.

Überwiegt nun die Epithelialbildung und dringt diese in die Lederhaut ein, dann ist die Schnittfläche weiß und grau gesprenkelt, die weißen Körner lassen sich herausdrücken, und es entsteht dann ein netzförmiges Aussehen, welches mit dem „Cancer reticulare“ Ähnlichkeit hat[2]); überwiegt das Wachstum der Hautpapillen, dann zeigt die Schnittfläche einen streifigen und faserigen Bau.

Das Epitheliom enthält auch Krebssaft, jedoch opalesziert dieser nicht beim Mischen mit Wasser, sondern verhält sich so, als ob er etwas Fettiges enthielte.

Die mikroskopische Untersuchung dieser Art Tumoren ergab nun, daß der Hauptbestandteil des Epithelioms aus Epithelzellen zusammengesetzt war, und zwar fand Hannover dieselben nicht nur an der Oberfläche, sondern auch in der Lederhaut.

Hannover beschreibt nun diese Epithelzellen sehr ausführlich und gibt auch schöne Abbildungen von denselben.

Die Epithelzelle besteht, nach Hannover, aus einer Zellmembran, dem Zellinhalt, dem Kern und dem Kernkörperchen.

Die Zellen haben die mannigfachsten Formen, meistens sind sie eckig, weil die Zellen aneinandergepreßt werden; oder es entsteht infolge

[1]) Das Epithelioma: Eine eigentümliche Geschwulst, die man im Allgemeinen bisher als Krebs angesehen hat. Leipzig 1852 (bei L. Voss). 149 S. nebst 2 Tafeln. Das Wort „Epithel“ stammt bekanntlich von Ruysch her (Frederici Ruyschii Opera omnia anatomico-medica chirurg. Amstelodami 1737, Abschnitt: Adversar. anat. med. chirurg. decas tertia, cap. VIII „De Epidermide“, p. 24.) (Vgl. auch Bd. II, S. 563), und bedeutete nichts anderes als das Häutchen auf der Brustwarze.

[2]) Vgl. S. 129.

der Dünnheit der Membran, die sich umschlägt, die verschiedenste Faltenbildung.

Hannover schildert dann, wie die Zelle degeneriert, wie das Protoplasma schwindet oder sich um den Kern sammelt.

Auch der Kern hat die verschiedensten Formen. Er kann rund, oval oder herzförmig sein; er ist fein punktiert und kann einzelne, größere Körner enthalten. In seltenen Fällen hat er eine doppelte Kontur, öfters dagegen ist er von einem hellen Ring umgeben; auch fand Hannover oft an seiner Stelle viele, wie Fetttröpfchen aussehende Pünktchen. Manche Zellen haben auch 2—3 Kerne, die in verschiedener Entfernung voneinander liegen. Sehr selten fand Hannover eine Zelle, die von einer anderen vollständig eingeschlossen war (um dies zu erkennen, ließ er die Zellen rollen). Er fand ferner, daß die Epithelialzellen die Eigentümlichkeit haben, daß sie nach einer oder nach beiden Seiten sich verlängern können, kolbig werden, und daß dieser Kolben sich allmählich zu einem dünnen Faden auszieht.

Als sehr charakteristisch für das Epitheliom beschreibt Hannover eine eigentümliche Anordnung der Zellen zu Zellzapfen und Zellnestern. Diese bestehen aus Zellen, die sich umeinander in konzentrische Schichten legen, genau begrenzt sind und oft so groß werden, daß sie dem bloßen Auge als weiße Körnchen sichtbar sind.

Im Krebssaft fand Hannover auch ungewöhnlich große Epithelialzellen und hin und wieder zusammengesetzte Entzündungskugeln.

Als nebensächliche Bestandteile des Epithelioms erwähnt Hannover noch Fettzellen, Cholestearinkristalle, auch Parasiten, wie den Acarus follicularis, Vibrionen usw.

Die chemische Untersuchung ergab dieselben Bestandteile wie beim Medullarkrebs, — nämlich sehr wenig Leim, Pyin, phosphorhaltiges Fett und einen eigentümlichen, unauflöslichen, eiweißhaltigen Körper[1]; doch legte Hannover kein großes Gewicht auf die chemische Untersuchung.

Klinisch hielt Hannover das Epitheliom für eine lokale, gutartige und heilbare Geschwulst, die nie konstitutionell wird, auch keine Metastasen zur Folge hat.

Deshalb bestreitet er ganz entschieden, daß aus einem Epitheliom ein Karzinom werden kann, da eine Epithelialzelle niemals sich zu einer Krebszelle umwandeln kann, ebensowenig wie eine Muskelfaser zu einer Zellgewebsfaser werden kann; wohl aber können sich Krebs und Epitheliom miteinander kombinieren. Nach Hannover entwickeln sich Epithelialzellen nur im Anschluß an präexistierende Epithelialzellen, die er aber ausschließlich von der Malpighi'schen Schicht sich entwickeln läßt. Die Follikulargebilde ließ er außer acht.

Nicht jedes Geschwür, welches der Therapie trotzt, darf man, nach Hannover, als krebsartig bezeichnen, sondern nur solche Geschwüre, welche den anatomischen Bau des Krebses oder des Epithelioms haben. Er legt also der anatomischen Diagnose die größte Wichtigkeit bei und zeigt nun in seinem Werke die Unterscheidungsmerkmale zwischen Karzinom, Epitheliom und anderen Tumoren.

Die Warzen z. B. haben, nach Hannover, denselben Bau wie die Papillen im Epitheliom; aber sie sind härter und wachsen nach außen über der Haut, die Lederhaut ist dabei nicht beteiligt.

[1]) Vgl. auch Gorup-Besanez: Archiv für physiologische Heilkunde von Roser und Wunderlich. 1849. S. 715.

Der Unterschied zwischen den Epithelwucherungen der Haut und dem Epitheliom besteht darin, daß erstere, z. B. Hauthörner, Komedonen, Kondylome usw. nicht vitaler Natur sind, sondern nur durch eine Vermehrung, Absonderung und Ansammlung von Epithelzellen entstehen, ein Vorgang, der sonst in normaler Weise an der Oberfläche stattfindet und zu einer Abstoßung der Epithelzellen, in letzterem Falle aber zu einer Vereinigung der Zellen führt, die dann eine solide Masse bilden. Die Hautpapillen aber gehen dabei nicht in die Geschwulst hinein, schlagen auch keine Wurzeln in die Lederhaut.

Vom Karzinom unterscheidet sich das Epitheliom klinisch folgendermaßen:

Der Beginn in der Haut ist bei beiden Tumoren ähnlich, aber das Epitheliom wächst langsamer. Eine Blutung nach einer Exkoriation geht beim Krebs von der ganzen Oberfläche des Geschwürs aus, — beim Epitheliom von den tiefen Spalten zwischen den Warzen. Das Epitheliom ähnelt in seinem Aussehen oft dem Fungus haematodes.

Wie schon erwähnt, hielt Hannover das Epitheliom für gutartig und heilbar, während der Krebs unheilbar ist und Metastasen verursacht. Er bestritt deshalb auch das Vorkommen von Metastasen beim Epitheliom. Wenn solche vorhanden sind, dann handelt es sich, nach Hannover, um eine Kombination von Krebs und Epithelialkrebs.

Nach Hannover's Ansicht kreist die Krebszelle im Blut und verursacht die Metastasen, ähnlich wie die Eiterzelle die Pyämie hervorruft.

Als pathologisch-anatomische Merkmale gibt Hannover an, daß das Epitheliom von der Lederhaut gewöhnlich getrennt ist. Die Diagnose wird schon schwieriger, wenn der Tumor Wurzeln in die Lederhaut geschlagen hat, wenn letztere eine solidere Masse von gesprenkeltem Aussehen bildet und die Form eines Cancer reticularis annimmt.

Doch entscheidet hierbei die mikroskopische Untersuchung[1]), ob es sich um ein Epitheliom oder Karzinom handelt. Nur die junge, nicht vollständig entwickelte Epithelzelle gleicht der Krebszelle. Die Krebszellen haben ferner große und zahlreiche Kerne in einer Zelle und ein großes, glänzendes Kernkörperchen. Der Kern der Epithelzellen ist kleiner, und selten haben diese mehr als einen Kern. Letzterer ist auch weit feiner punktiert und enthält selten ein deutliches Kernkörperchen. Die Krebszellen gehen auch, z. B. in Weingeist, weit schneller zugrunde als die Epithelzellen.

Nachdem Hannover in sehr sorgfältiger Weise das Epitheliom als eine besondere Geschwulstart im ersten Teil seines Werkes vom Krebs klinisch, anatomisch und mikroskopisch abgesondert hatte, geht er im zweiten Teil seines Werkes auf die Beschreibung der einzelnen Körperteile ein, die vom Epitheliom befallen werden können. Wir werden noch an einer anderen Stelle darauf zurückkommen (vgl. Bd. II, S. 526, 532, 773, 789, 1007).

Anhänger und Gegner der Lehre von der spezifischen Zelle.

Die spezifische Zelle, das Kankroid und das Epitheliom bildeten nunmehr das Arbeitsgebiet aller Forscher, die sich mit der Krebskrankheit beschäftigten.

[1]) Erwähnenswert ist hierbei noch, daß schon Hannover Probeexzisionen zur mikroskopischen Untersuchung behufs Stellung der Diagnose vornahm.

Besonders gab die Lehre von der spezifischen Zelle zu heftigen Polemiken Veranlassung.

Verteidigt wurde die Lebert'sche Lehre hauptsächlich von den französischen Autoren, besonders von Sédillot[1], der auch seine Landsleute noch besonders auf die Bedeutung der mikroskopischen Untersuchung aufmerksam machte, die von den Franzosen, im Gegensatze zu den deutschen Forschern, sehr vernachlässigt worden war.

Ein Verteidiger der spezifischen Zelle war auch Charles Robin[2], der in mehreren Arbeiten, zuletzt noch im Jahre 1855, für die Spezifizität der Krebszelle eintrat.

Robin charakterisiert die spezifische Krebszelle in dem Artikel des Dict. de Méd. de Chirurgie folgendermaßen: Als charakteristisch für den Krebs überhaupt gelten:

1. Spezifische Zellen. — Kern und Kernkörper größer und heller, wie normal;
2. Zellen, die mehr Granulationen als die normalen enthalten;
3. die „noyaux cancéreux" sind sphärisch;
4. typische, normale Zellen;
5. Cellules en raquette (geschwänzte Zellen!), die, wie wir gesehen haben, im Ausland noch lange Zeit nach Virchow's Veröffentlichung (1847) eine Rolle spielten;
6. Cellules fusiformes, — langgestreckte Zellen mit einem oder mehreren Kernen (besonders beim Knochenkrebs);
7. Cellules excavées, — in deren Höhlen „amas granuleux", oder selbst andere Zellen und Kerne liegen (Cellules mères ou concentriques);
8. Lamelles à noyaux multiples blastème demi solide.

Alle diese Zellarten hält Robin für spezifische Elementarteile des Krebses, während er die „Matière amorphe granuleuse" — die Granulations graisseuses — die Fibres de tissu cellulaire — die freien Kerne und Fasern — die Kapillargefäße und das Pigment für „Eléments accessoires" erklärt.

Von deutschen Autoren traten für die Spezifizität der Zelle ein: Gottlieb Gluge[3]) und besonders Theodor Frerichs[4], der die Krebszelle als eine geschwänzte und unregelmäßig gebildete Zelle, die größer und dicker als die Normalzelle ist, beschreibt. Von Enchondromzellen unterscheidet sie sich durch die Reaktion. Die Knorpelzelle wird durch Essigsäure nicht verändert, die Krebszelle aber wird blaß und durchscheinend.

Charakteristisch für diese spezifische Zelle ist die Gesetz-

[1]) Charles Emanuel, 1804–1883, Professor der Chirurgie in Straßburg. Gazette méd. de Strassbourg, 1845 und: Recherches sur le Cancer, Strassbourg 1846. – 120 S. und 7 Tafeln.

[2]) 1821–1885, Anatom in Paris, in: Arch. génér. de Méd., 1848, S. 257 und im Dict. de Médecine de Chirurgie, 1855.

[3]) 1812–1899, Pathol. Histolog in Brüssel, in: „Pathol. Histologie, Jena 1850". Vgl. auch S. 127. Die Bedeutung dieses Autors für die Krebsforschung wird von vielen deutschen Autoren, besonders von Carl Bruch (vgl. S. 142), nicht hoch angeschlagen. Gluge hatte keine eigene Erfahrung, und auch in seinem Atlas sollen sich, nach Bruch, nur Kopien von Lebert und Vogel befinden, ja, in der Krebspathologie soll er sogar ein Ignorant gewesen sein. Das Carc. reticulare z. B., damals die gemeinste Krebsform, hatte er nach seinem eigenen Geständnis niemals gesehen.

[4]) 1819–1885, Kliniker in Breslau und Berlin, in: Hannover'sche Annalen, 1846, VI, 6 und 1847, VII, 1 (Über Begriff und Diagnose der bösartigen Neubildungen) und Jenaische Annalen f. Physiologie u. Med., 1849.

losigkeit ihrer Entwicklung. Es findet eine Anhäufung von Zellen statt, die Kerne liegen locker, und unter Bildung von vielen Körnchen bildet sich ein Zerfall.

Der Unterscheidung der einzelnen Zellarten legt Frerichs weiter keine Bedeutung bei, ebensowenig der Faserbildung.

Auch Führer[1]) vertrat noch im Jahre 1852, als Schüler und Assistent B. Langenbeck's, die Lehre von der spezifischen Zelle.

Ohne die Krebszelle gibt es, nach Führer, keinen Krebs. „Gestalt und Inhalt der Krebszellen", sagt er, „sind sehr verschieden; sphärisch bei lockerem Gefüge, eckig, spitzig, ausgezogen, wenn sie gepreßt gelegen haben; glatt und feinkonturiert mit großem, dunklem Kern sind nur die jüngeren Zellen, — feingranuliert, zart, doch korpulent, mehrkernig und mit glänzendem Körperchen erscheinen die meisten älteren, wie sie im Krebssaft oder beim raschen Zerfallen gefunden werden.

Nie sind sie so markiert umschrieben, glatt und hart, wie Epidermoidal- und Knorpelzellen, so voll und regelmäßig oval, wie diese, oder so flach wie jene; auch zeigen sie niemals den Umfang, den diese beiden in ihrer Entartung erreichen können."

Doch gibt Führer zu, daß man aus einer einzelnen Krebszelle allein nicht immer wird die Diagnose auf Krebs stellen können: „Aus den einzelnen Zellen läßt sich der Krebs nur vermuten, und nur aus dem Erscheinen der größeren Masse der Zellen läßt sich die Textur bestimmen."

Bei den deutschen Autoren stieß die Lehre von der „spezifischen Zelle" im allgemeinen auf Widerspruch.

Einer der ersten deutschen Forscher, der sich gegen die Spezifizität aussprach, war Julius Vogel[2]). Nach ihm setzt sich der Krebs zusammen:

1. Aus einer amorphen Substanz,
2. aus Molekularkörnchen (aus modifizierten Porteinverbindungen oder Fett bestehend),
3. aus Zellgebilden.

Letztere zeigen zwei Formen, — die Zelle, die während ihres ganzen Entwicklungsprozesses nie über die Zellenform hinausgehen kann, vielmehr als Zelle wieder zerfällt, dies ist, nach Vogel, die eigentliche Krebszelle, und Zellen, die einer Weiterentwicklung in andere Gebilde, namentlich in Fasern, fähig sind, — diese bezeichnet Vogel als Entwicklungszellen.

Die eigentlichen Krebszellen bieten nun eine sehr große Mannigfaltigkeit dar, — von den einfachen Zytoblasten, durch die meisten Modifikationen hindurch, deren eine einfache Zelle fähig ist, bis zu sehr entwickelten Zellenformen, — Verschiedenheiten, die, nach Vogel, jedenfalls größtenteils von einer verschiedenen Entwicklung primärer Zellen abhängen und bald nur vorübergehende, bald fixierte, stehen gebliebene Entwicklungsstadien sind.

Solche Zellformen findet man beim Krebs 1. als geschwänzte, verästelte Zellen, 2. Zellen mit mehreren Zellkernen (nach Vogel bis zu 30) oder Mutterzellen (im Inneren junge Zellen enthaltend!), 3. Zellen mit doppelter Kontur und einer sehr dicken Zellenwand, 4. doppelte Zellen, entweder durch Teilung einer, oder durch Verschmelzung zweier Zellen

[1]) Deutsche Klinik. Herausgegeben von Alexander Göschen. Berlin 1852. Bd. IV, S. 189.

[2]) Geboren 1814, gestorben 1880, Pathol. Anatom in Halle. In „Pathol. Anatomie des menschlichen Körpers". Leipzig 1845. Bd. I, S. 260.

entstanden. 5. Körnchenzellen, 6. in einigen Krebsformen auch Pigmentzellen.

In seinem Atlas bildet Vogel alle diese Formen ab. Übergänge von der einen zur anderen Zellart finden sich sehr häufig, und sie sind deshalb ohne Zweifel als verschiedene Entwicklungsstufen von primären Zellen zu betrachten.

„Es ergibt sich aber hieraus", sagt Vogel, „daß man nicht etwa eine bestimmte, von allen übrigen verschiedene Zellenform mit dem Namen Krebszelle bezeichnen und also einer einzelnen Zelle, die sich unter dem Mikroskop befindet, in der Regel nicht ansehen kann, ob sie zu einem Krebs gehört oder nicht."

Auch Rudolf Virchow war ein Gegner der spezifischen Zelle. Seine ersten Arbeiten waren schon diesem Problem gewidmet. Im Jahre 1847 sprach er sich in seiner Arbeit: „Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses"[1]) über die angebliche Krebszelle folgendermaßen aus:

„Die junge Krebszelle ist vollkommen rund, glashell, die Membran ist dünn, glatt und durchsichtig, ihr Inhalt ist homogen, der Kern groß und scharf konturiert, ohne Reagentien sichtbar; die Zelle enthält einen oder mehrere Kerne. Durch mechanische Ursachen, durch Druck der Nachbarzellen kann diese sog. Krebszelle alle möglichen Formen annehmen."

Aber schon ein Jahr vorher hatte Virchow gefunden[2]), daß die Epithelzellen, besonders die der Uretheren, genau so beschaffen waren, wie die Krebszelle.

Virchow glaubte daher, die Krebszelle mit der Epithelialzelle identifizieren zu müssen.

Sehr eingehend mit dieser Frage beschäftigte sich auch Carl Wilhelm Ludwig Bruch[3]). In seiner ausführlichen Monographie[4]), die nach der Müller'schen Veröffentlichung wohl eine der umfangreichsten und hervorragendsten war, versuchte Bruch die Lücke, die in der Müllerschen Arbeit vorhanden war, nämlich das Fehlen der Zusammenfassung der Charakteristika des Krebses unter einem gemeinsamen, generellen Bilde und die mangelnde Aufstellung eines anatomischen Begriffs der Bösartigkeit, besonders in mikroskopischer und chemischer Beziehung, auszufüllen.

Zu den festen mikroskopischen Formbestandteilen des Krebses rechnete Bruch, ebenso wie Johannes Müller, Kapillargefäße, Fasern, Körner, Zellen mit und ohne Kern, geschwänzte und spindelförmige Körperchen, Kristalle und die „Körner", unter denen man in der ersten, mikroskopischen Periode alle Elemente von rundlicher Form verstand. Nach Bruch und Henle handelt es sich aber um Elementarkörner (Fetttröpfchen mit Proteinhülle).

Die Kristalle, die man mikroskopisch beim Krebs beobachtet hatte, wie z. B. die Tripelphosphate, Fett und Cholestearintafeln, sind, nach Bruch, Leichenerscheinungen.

Die Elementarkörnchen können sich nun zu Kügelchen vereinigen, mittels einer gallertigen Masse. Lymph-, Schleim-, Speichel-, Exsudat- (Valentin) und Tuberkelkörperchen (Lebert) hält Bruch alle für identisch.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. I (1847), S. 94.
[2]) Zeitschrift für rat. Medizin. 1846. S. 279.
[3]) Geboren 1819, gestorben 1884, Anatom in Gießen.
[4]) Die Diagnose der bösartigen Geschwülste. Mainz 1847. (567 S. und 5 Tafeln.)

Wenn mehrere Kerne in einer Zelle durch Essigsäure zum Vorschein kommen, so sind diese, nach Bruch, nicht präformiert, sondern erst künstlich hervorgerufen.

Bruch kommt nun nach seinen Beobachtungen zu dem Ergebnis, daß die Elementarteile in Krebsen sich wie in normalem Gewebe entwickeln, aber es gehen aus dieser Entwicklung Formen hervor, aus denen man mit Sicherheit eine bösartige Geschwulst diagnostizieren kann. Welcher Art diese Formen, nach Bruch, sind, werden wir späterhin sehen. Die Krebszelle ist jedenfalls an und für sich nicht das für den Krebs Charakteristische.

Nach Bruch[1]) hat die Krebszelle keinen eigentümlichen, typischen Charakter, sondern sie ist Zelle in der reinen, idealen Gestalt, ausgezeichnet durch eine üppige und rasche Organisation, durch die fruchtbare und mannigfache Vermehrung und durch die damit zusammenhängende, geringe Neigung zu den Metamorphosen normaler Gewebszellen.

Charakteristisch[2]) für die Krebszelle ist, daß sie auf einer gewissen Stufe verharrt, wo die Zelle nicht der Konstituierung eines bestimmten Gewebes, sondern der Vermehrung der Zellen allein dient.

Also nur die großen, gefüllten Mutterzellen sind charakteristisch, und in dieser Beziehung gleicht die Krebszelle vollständig der Embryonalzelle, bei der Zellen mit vielen Kernen nicht zu den Seltenheiten gehören.

Auch andere deutsche Forscher, wie z. B. Josef Gerlach[3]), bekämpften die Lehre von der spezifischen Zelle.

Nach Gerlach bildet der Krebs klinisch eine Krankheit für sich, pathologisch-anatomisch hat er aber nichts Spezifisches. Man findet keinen Elementarteil, der dem übrigen Organismus fremd ist. Es sind homologe Gewebselemente. Spezifische Krebszellen oder Fasern gibt es nicht.

In Frankreich aber fand die Lehre von der spezifischen Zelle weite Verbreitung; fast bis zum Ende der sechziger Jahre des 19. Jahrhunderts wurde sie anerkannt. Trotzdem erstand auch hier dieser Lehre ein Gegner in einem der besten Krebskenner dieser Zeit, in Velpeau[4]), dem ein ungeheures Material zur Verfügung stand, und der einer der glücklichsten Operateure war.

Schon in seiner Doktorarbeit behandelte er das Krebsproblem[5]).

Fast während seiner ganzen ärztlichen Tätigkeit beschäftigte sich Velpeau mit der Krebsfrage, und in einer besonderen Abhandlung[6]) hat er das Ergebnis seiner langjährigen Forschungen und seine Ansichten über das Krebsproblem niedergelegt. Velpeau war einer der wenigen Forscher in Frankreich, die sich des Mikroskops zur Diagnosenstellung bedienten, und zwar wandte er diese Methode, wie er selbst angibt, bereits seit dem Jahre 1830 an. Dabei fand er nun, daß unter 400 Fällen, die als krebsig angesehen wurden, mindestens 100 nicht kanzerös waren.

[1]) l. c. S. 330. [2]) l. c. S. 338.

[3]) 1820—1896, Prof. d. Anatomie in Erlangen, in: „Der Zottenkrebs und das Osteoid". Mainz 1852. (57 S. m. 2 Tafeln.)

[4]) Alfred Armand Louis Marie (1795—1867), Chirurg in Paris; nach anderen Autoren 1793 geboren.

[5]) De la contusion dans tous les organes et dans tous les tissus. Paris 1823. (Trauma als Ursache des Cancers anerkannt.)

[6]) Traité des Maladies du Sein. Paris 1854, gr. 8°, 717 S., 7 kol. Tafeln. (Über den Krebs speziell S. 421—687.) Vgl. auch Bd. II, S. 16, 59f., 90 usw.; Bd. III$_2$, S. 42ff., 58, 88 usw.; Bd. IV, S. 36, 39, 51 usw.

Trotzdem er der Lebert'schen Krebszelle eine gewisse Eigenartigkeit nicht absprechen konnte, trat er doch auf die Seite der deutschen Autoren, besonders Virchow's, dem er recht gab, daß in einzelnen Fällen die Unterscheidung von einer Plattenepithelzelle sehr schwierig wäre. Die mikroskopische Wissenschaft ist nach Velpeau's Ausspruch damals noch zu jung gewesen, um definitiv entscheiden zu können, und Täuschungen durch das Mikroskop sind immerhin möglich. Velpeau hat in Gemeinschaft mit Lebert viele Karzinome mikroskopisch untersucht und sehr häufig die Lebert'sche Zelle nicht gefunden, wohl aber fand er sie in gutartigen Geschwülsten[1].

Velpeau kam daher zu dem Ergebnis:

„La cellule cancéreuse n'est pas l'élément spécifique du Cancer."

An einer anderen Stelle[2]) spricht er sich über das eigentliche Wesen des Krebses und der Krebszelle in einer Weise aus, die gewissermaßen auch heute noch als eine maßgebende gelten kann:

„La cellule dite cancéreuse n'est qu'un produit secondaire, au lieu d'être l'élément sine quâ non de la maladie, et il doit y avoir au dessous quelque élément plus intime, dont la science aurait besoin pour préciser la nature du Cancer."

Dieses Element ist leider auch heute noch nicht gefunden.

Die Lehre von der Spezifizität der Zellkerne und der endogenen Zellbildung.

Virchow's Bruträume.

Die Entstehungsart der Zelle, des Zellkerns und der Kernkörperchen war zu dieser Zeit Gegenstand vieler Streitfragen und Erörterungen. Man war sich noch nicht einmal darüber einig, wie man die Zelle definieren sollte. Müller z. B. verstand unter einer Zelle bald wahre Kernzellen, bald bläschenartige Kerne, also — bläschenartige Körper; während Schwann das um den Kern durch mehrfache Einschachtelung Gebildete als Zelle ansah.

Nach Bruch entsteht der Kern dadurch, daß sich eine Masse von Klümpchen zum Kern vereinigt, während die Hülle sich erst sekundär herumlegt; Kölliker[3]) hingegen behauptete schon die Präexistenz der Kerne.

Die Kernkörperchen entstehen, nach Bruch, erst sekundär, und zwar nimmt die Zahl derselben mit dem Alter zu.

Ein großer Streit entspann sich um die Frage, ob eine Zelle sich um einen Körnerhaufen bilden kann[4]). Nach Bruch bildet sich die Zelle immer um einen Körper, der entweder selbst der ganze Kern ist, oder werden will.

Wenn auch Bruch, wie wir gesehen haben, die Spezifizität der Krebszelle als solche nicht anerkannte, so gab er doch zu, daß die Krebszellen sich durch ihre Größe, durch ihre scharfen Konturen (die doppelten Kon-

[1]) Z. B. in einem Adenom. l. c. S. 193.
[2]) l. c. S. 496.
[3]) Zeitschrift f. rad. Medizin. Bd. IV.
[4]) Vgl. Reichert (Muller's Archiv, 1845, S. 133).

turen will Bruch nur bei alten Mutterzellen gefunden haben) und durch ihre Widerstandsfähigkeit gegen Reagentien auszeichnen. Ebenso wie Lebert, hat auch Bruch diese Zellen sehr genau gemessen und eine Größe zwischen 0.005—0.007''' gefunden. (Nach Lebert $^{1}/_{450}$—$^{1}/_{250}$'''.)

Die Krebszelle entsteht, nach Bruch, nicht anders, wie andere Zellen. Die Menge freier, nackter Kerne spricht, nach Bruch, für die sekundäre Umlagerung der Zellmembran, deshalb sind die Kerne auch die wichtigsten mikroskopischen Bestandteile des Krebses, und ihrem Vorkommen legt Bruch große, pathognomonische Bedeutung bei, ebenso ihrer Vermehrung auf endogenem Wege, einen Vorgang, den Bruch direkt als pathognomonisch für maligne Geschwülste ansieht.

Die größte Menge der sog. Mutterzellen enthält, nach Bruch, keine Tochterzellen, sondern nur mehrfache Zellkerne. Diese vermehren sich aus sich heraus und wachsen innerhalb der Zelle, und zwar entweder durch Teilung oder durch Endogenese.

Bruch betrachtet die halbmondförmigen, gurkenförmigen, biskuitförmigen Kerne als in Teilung begriffene Gebilde (zerfallen oft in 1—4 Teile, vgl. Fig. 2—4).



Fig. 2.
Aus Bruch: Die Diagnose der bösartigen Geschwülste 1847. (Taf. I, Fig. 2c). Freier Kern sich spaltend. (Vergr. 350fach.)



Fig. 3.
Aus Bruch (Taf. I, Fig. 4): Unregelmäßige längliche Formen freier Kerne.



Fig. 4.
Aus Bruch (Taf. II, Fig. 8): Zellen von einem Mammakarzinom mit mehrfach sich teilenden Kernen. (Vergr. 350fach.)

Oft fand Bruch neben einem gutgeformten Brutkern einen unregelmäßig seitlich sitzenden Kern, den er für den Rest des in Auflösung begriffenen Kerns der Mutterzellen hielt (vgl. Fig. 5).

Noch eine auffallende Erscheinung an den Zellen, besonders an denen des Carcinoma alveolare, konstatierte Bruch. Er beobachtete nämlich, daß bei den in der Gallerte enthaltenen Zellen bei Zusatz von Wasser sich glashelle Kugeln zeigten, die sich wie Löcher in denselben ausnahmen, und die Bruch als durch Imbibition mit Wasser entstanden erklärte. Wir werden später noch auf diese Erscheinung und ihre Deutung zurückkommen (vgl. Fig. 6).



Fig. 5.
Aus Bruch (Taf. I, Fig. 8a): Krebsmutterzellen mit mehrfachem Kern.



Fig. 6.
Aus Bruch (Taf. V, Fig. 1d''): Kernzellen (Gallerte) mit Glaskugeln (Wassertropfen!) infolge von Imbibition. (Vergr. 350fach.)

Bruch erklärte die Krebszelle, wie wir schon erörtert haben, als identisch mit der Embryonalzelle. Auch die Kerne mit mehreren Nukleolis gleichen, nach Bruch, genau den Keimbläschen in den Furchungskugeln. Die Zelle selbst teilt sich also, nach Bruch, nie. Wie Henle, Vogel u. a. hielt auch er die Zelle für eine sekundäre Form organischer Bestandteile.

Auch in Frankreich fanden sich zu dieser Zeit Forscher, die für die pathognomonische Bedeutung der Zellkerne eintraten; dabei aber ließ man die spezifische Zelle nicht fallen.

Follin[1]) unterschied als charakteristische Zellenbestandteile des Krebses: „Des cellules à noyaux, des noyaux libres, pourvus de nucléoles et granulations moléculaires." Diese Zellen mit anderen Elementen setzen den Cancer zusammen.

Die Krebszelle selbst ist, nach Follin, sehr verschiedenartig in bezug auf Größe: 0,007—0,06 mm; sie ist bald rund, bald unregelmäßig, streckt „prolongements caudiformes" aus und erlangt dadurch ein spezielles Aussehen. Die Krebszellen haben doppelte Konturen.

Die Kerne spielen, nach Follin, eine große Rolle. Es gibt Cancer ohne Zellen, aber nicht ohne Kerne. Die Kerne sind kenntlich an ihrer regulären Form: — „leur contenu est formé de granulations obscures serrées les unes contre les autres".

Follin nannte sogar einen solchen Cancer — Cancer nucléaire. Die 3—4 Kernkörperchen im Kern hielt Follin für fettiger Natur und glaubte dies aus ihrem Verhalten gegen Äther schließen zu müssen.

Zwischen Kern und Zellwand fand Follin auch oft noch Granulationen.

Follin beobachtete schon „die Dégradation progressive des noyaux", an Stelle des Kerns sah er oft „gouttelettes huileuses".

Von deutschen Autoren sprach sich nur noch Robert Remak[2]) für die pathognomonische Bedeutung der endogenen Zellbildung bei Neoplasmen aus, während Frerichs[3]), sowohl bei der Hypertrophie der Schilddrüse, als auch bei sezernierenden Drüsen, z. B. bei den Magensaftdrüsen, Zellen fand, die in ihrem Innern eine Anzahl von Tochterzellen erzeugen, bevor sie platzen und ihren Inhalt auf die Magenschleimhaut ergießen.



Fig. 7.
a normale Zelle mit einfachem Kern, *b* größere Zelle mit 2 Kernen, *c* Zelle mit mehreren Kernen, *d* Zelle mit Kern und endogenen Zellen.

Eine gute Abbildung über die Entwicklung der Zelle nach der damaligen Anschauung gibt Frerichs auf Taf. I, Fig. 8 seiner Abhandlung: Über Gallert- oder Colloidgeschwülste.

Auch Virchow widmete der Frage, ob die endogene Zellbildung für das Karzinom irgend etwas Charakteristisches darböte, seine ganze Aufmerksamkeit. In seiner Arbeit, „Die endogene Zellenbildung beim Krebs"[4]) suchte er dieser Frage näher zu treten.

Schon in seiner ersten Arbeit über den Krebs aus dem Jahre 1847 hatte Virchow mitgeteilt, daß er in den Zellen große Hohlräume gefunden hätte, die er als vergrößerte Kerne ansprach, während Bruch, dem diese

[1]) Vgl. Velpeau, l. c. S. 113 (p. 185).
[2]) 1815—1865, Professor in Berlin. Begründer der Zellularphysiologie, in: Über extracellul. Entstehung tierischer Zellen usw. (Müller's Archiv, 1852, S. 57.)
[3]) l. c. S. 110.
[4]) Virchow's Archiv, 1851, Bd. III, S. 197.

Arbeit Virchow's unbekannt gewesen ist, diese Hohlräume als künstliche Gebilde ansah, die erst unter dem Deckglase entstanden wären, infolge von Imbibition mit Wasser.

Bruch nannte diese Gebilde Kernzellen mit Glaskugeln. Derselben Ansicht war auch Henle[1]), während Bärensprung erklärte, daß diese Hohlräume durch eine Imbibition mit Eiweiß entstehen, da bei Sublimatzusatz eine Trübung eintrete.

Auch Virchow hielt diese glashellen, oft wie Löcher in den Zellen aussehenden Stellen, für Hohlräume mit flüssigem Inhalt: aber diese Hohlräume sind nicht, wie Bruch behauptet, künstlich gebildet, sondern präexistieren, nach Virchow, in den Krebsgeschwülsten.

Die Hohlräume mit einfach homogenem und die mit zusammengesetztem Inhalt sind vollkommen identisch. „Alles, was darin vorkommt, muß, nach Virchow, als endogene Neubildung aufgefaßt werden."

Ebenso wendet sich Virchow gegen die Ansicht von Bruch, daß die Kernkörperchen aller Zellen junge Kerne seien. Späterhin modifizierte Virchow seine Theorie, daß die Hohlräume aus vergrößerten Kernen bestehen, dahin, daß er annahm, daß die Hohlräume auch durch das Homogenwerden des Kerninhalts und des Kernkörperchens gebildet werden, und zwar schildert er diesen Vorgang folgendermaßen[2]): „In einer großen Zelle mit granuliertem Inhalt wird eine Portion des letzteren, vielleicht von einem untergehenden Kern aus, gleichmäßig und wasserhell. Diese Partie zeigt von Anfang an eine scharfe, ziemlich derbe Wand, welche sich sehr bald durch Anlagerung neuer Massen verdickt, doppelt konturiert und vollkommen knorpelartig wird.

Während nun gleichzeitig der Umfang und die Kavität des Hohlraums zunehmen, wird der Rest der alten Zelle homogener und verschwindet häufig."

Virchow hielt nun diese Hohlräume der Krebszellen und die sog. Knorpelhöhlen für identisch, sprach also auch dieser Erscheinung jedes Spezifische für Krebs ab.

Er bezeichnete diese Hohlräume als „Bruträume" und fand, daß beim Krebs nackte Kerne, kernhaltige Zellen und Fettmoleküle vorkommen als endogene Bildung, welche der freien Bildung ziemlich vollständig entspricht.

Virchow beobachtete an diesen Bruträumen ein Phänomen von großem Interesse, — nämlich eine spontane Teilung derselben und eine Bildung von konzentrischen Schichten um dieselben, besonders bei Kankroiden.

Hannover nun behauptete, daß die Entstehung dieser Schichten dadurch zustande komme, daß einzelne Zellen der Sitz einer endogenen Zellbildung werden, die anderen auseinanderdrängen und aus der parallel geradlinigen Linie in eine parallel kreisförmige verwandeln.

Jedoch hielt Virchow auch diesen Vorgang nicht für ein charakteristisches Zeichen des Krebses, da er dieselben Erscheinungen auch an den Epithelien, z. B. des inneren Blattes des Herzbeutels beobachtet hatte.

Auch die Pigmentzelle hat nichts für Krebs Charakteristisches, da man sie auch in der normalen Chorioidea antrifft: „Das Carcinom also", sagt Virchow, „hat kein heterologes Gewebe, und die feinsten Theile seines Gewebes unterscheiden sich nicht wesentlich von den Gewebe-

[1]) Cannstatt's Berichte, 1847, Bd. I, S. 36.
[2]) l. c. S. 118.

theilen gutartiger Geschwülste und der primitiven Gewebe des Embryo." (Virchow, Archiv 1847.)

Krebszelle, Krebskerne, endogene Zellbildung, Hohlräume in den Zellen hatten also für Virchow nichts Spezifisches in bezug auf das Karzinom, und ihm schlossen sich die meisten deutschen Autoren an.

Trotzdem hielten die meisten französischen Forscher, mit Ausnahme von Velpeau, an der Lebert'schen Lehre fest.

Besonders bemühte sich Courty[1]) die Spezifizität der Krebszelle zur Anerkennung zu bringen. Die „Mutterzelle" Virchow's hielt er für eine „Cellule cancéreuse caduque". Er verfolgte die Zelle von dem „Elément cancéreuse embryonnaire" bis zur „Cellule cancéreuse caduque" und glaubte erstere von letzterer unterscheiden zu können. Zu den ersteren rechnete er die einfachen Kerne und die kleinen, durchsichtigen Zellen (besonders bei den Knochentumoren!); zu den letzteren die großen, dicken Zellen mit einem Kern, der seine Form verloren hat, wie sie Courty in alten Uteruskrebsen gefunden haben will.

Auch Lebert verteidigte wiederholt seine Ansichten gegenüber den Virchow'schen Behauptungen[2]). „La doctrine des cellules primaires est une fantasie de l'esprit allemand", sagt er; denn „la forme aplatie, la petitesse du noyau, l'irrigularité anguleuses des contours, le volume", lassen eine Krebszelle nicht mit einer Epithelzelle verwechseln. Das Spezifische im Krebs kann entweder der Kern allein, oder die Zelle sein.

Die Lehre von der spezifischen Struktur des Krebses.

Zellnester. Stroma.

Die französischen Forscher hielten, wie wir gesehen haben, an der Spezifizität einzelner Elementarteile des Krebses fest. Von den deutschen Autoren wurde diese Lehre bekämpft. Nichtsdestoweniger bemühte man sich aber auch in Deutschland, irgend etwas Charakteristisches beim Krebs in pathologisch-anatomischer Beziehung zu finden, und da spezifische Elementarteile nicht gefunden werden konnten, wandten die deutschen Forscher ihre ganze Aufmerksamkeit, unter Benutzung schwacher Vergrößerungen der Struktur des Krebses zu.

Virchow glaubte schon in der konzentrischen Schichtung der Bruträume etwas für Kankroid Charakteristisches gefunden zu haben.

August Förster[3]) beschrieb als charakteristisch für die karzinomatöse Struktur: Große, 1—2 Kerne enthaltende Zellen und zwischen diesen solche, welche um einen Mittelpunkt konzentrisch angeordnet sind und wie Corpora amylacea aussehen, — die sog. Zellnester. Diese kommen konstant, besonders beim Epithelialkrebs vor, und wurden von Förster als pathognomonisch für Krebs angesehen.

Neben den Zellen fand man nun auch andere, regelmäßig wiederkehrende, histologische Elemente der Krebsgeschwülste, nämlich die

[1]) Comptes rend. de la Clinique de Montpellier, 1851, p. 125.

[2]) Obwohl Lebert schon im Jahre 1851 von Virchow sagte: „Nous regardons sans hésiter M. Virchow, professeur à Würzburg, comme le premier anatomo-pathologiste actuel d'Allemagne."

[3]) Geboren 1822, gestorben 1865, Pathol. Anatom in Würzburg: Zur Entwicklungsgeschichte der Geschwülste. (Ill. med. Zeitung, 1853, II, 12 und III, 2.) Vgl. auch Schmidt's Jahrb., 1851.

Fasern. Schon Julius Vogel[1]) widmete diesen Bestandteilen seine volle Aufmerksamkeit. Er unterschied zwei Gruppen von Fasern, die in Krebsgeschwülsten vorkommen, solche. die die sog. Fasergeschwülste zusammensetzen. sie sind von mannigfaltigster Art und dadurch charakterisiert, daß sie durch Essigsäure blaß werden. häufig ganz verschwinden und daß statt derselben deutliche. längsovale Zellenkerne hervortreten.

Die zweite Art von Fasern, welche im Krebs vorkommt, stimmt überein mit den Henle'schen Kernfasern und mit den Fasern des elastischen Gewebes. Sie sind häufig verzweigt. dichotomisch verästelt und unterscheiden sich von der ersten Fasergruppe hauptsächlich dadurch, daß sie durch Behandlung mit Essigsäure nicht verschwinden, vielmehr dadurch deutlicher und schärfer hervortreten. Das Verhältnis dieser Fasern zu den Zellen ist. nach Vogel, ein sehr mannigfaltiges. Er fand schon. daß sie häufig die Grundlage. das Stroma der Krebsgeschwulst bildeten. in dessen Lücken die Zellen eingelagert sind.

Die Anordnung dieses Stromas fand Vogel oft radienförmig, oft bildete dasselbe ein Gewebe mit rundlichen Maschen, in welche die Zellen eingelagert sind.

In gewissen Krebsformen fand Vogel runde, mehr oder weniger allseitig geschlossene Kapseln, deren Inneres mit Zellen ausgefüllt war. (Ähnlich wie bei den Ganglienkugeln nach Vogel!) Diese sog. Faserkapseln waren nun bald isoliert. bald hingen sie durch Fasern. welche von ihnen ausgingen. mit anderen in der Nachbarschaft verlaufenden Fasergängen zusammen. Die Entstehung dieser Kapseln erklärte Vogel unter Beifügung von Abbildungen nun folgendermaßen:

„Zuerst entsteht eine Zelle mit dicker. durch doppelte Kontur ausgezeichneter Zellenwand. In dieser Zelle entstehen. als in einer Mutterzelle, neue Zellbildungen. während die dicke Zellwand in Faserbildungen übergeht."

Vogel legte jedoch diesem Stroma, das sich erst sekundär bildet, weiter keine Bedeutung bei.

Er hält nur die erste Gruppe von Fasern (diejenigen. die sich in Essigsäure auflösen) für einen häufigen Bestandteil des Krebsbaues, — während die zweite Art, die elastischen Fasern. nur sehr selten beim Krebs vorkommen.

Auch Bruch hielt das Stroma nicht für einen wesentlichen Bestandteil des Krebses, da er meinte, daß es sich erst dann bilde. wenn der Krebs eine gewisse Organisationsstufe erreicht hat.

Bruch hielt also das Stroma ebenfalls für ein sekundäres Produkt und behauptete, daß die Alveolen keine eigenen Wände hätten.

Ebenso erklärte noch im Jahre 1852 Führer[2]) das Stroma nicht für einen notwendigen Bestandteil der Krebsstruktur.

Nun hatten aber auch schon vorher Cruveilhier[3]) und Robert Carswell[4]) den Gerüstbau beim Krebs gesehen, allein ersterer hielt die die Räume abgrenzenden Faserzüge für Venen. letzterer für obliterierte Blutgefäße.

[1]) Pathol. Anatom. 1845. Bd. 1, S. 261. (Vgl. auch S. 111.)
[2]) Deutsche Klinik, 1852, S. 189.
[3]) Vgl. S. 109.
[4]) 1793—1850. Pathol. Anatom in London. Illustrations of the elementary forms of diseases. London 1833. Vgl. auch S. 118.

Der erste Autor nun, der die Bedeutung des Stromas für die Struktur des Krebses erkannte, war Josef Engel[1]).

Er hielt das Stroma direkt für pathognomonisch zur Erkennung der krebsigen Natur der Geschwülste und unterschied ein faseriges, siebförmiges und netzförmiges Stroma. Oft sah Engel in diesem Stroma große Lücken, die nach seiner Erklärung durch Eindringen sehr flüchtiger Massen entstünden. Dickt sich diese Masse ein, dann konnte er oft Nester von Zellenbrut sehen.

Späterhin bemühte sich Virchow[2]), die Natur dieses Krebsgerüsts, das er als einen wesentlichen Bestandteil des Krebses ansah, genauer zu erforschen.

Er fand nun, daß das Gerüst hauptsächlich aus jungem, sog. unreifem Bindegewebe bestand, d. h. aus kernhaltigen und in zwei Spitzen auslaufenden Faserzellen, die abgegrenzte Räume bildeten.

Die meiste Aufmerksamkeit schenkte aber dem Stroma und seiner Bedeutung für die Struktur des Krebsbaues

Karl Rokitansky[3]).

In einer besonderen Abhandlung: „Über die Entwicklung der Krebsgerüste" veröffentlichte er die Ergebnisse seiner Forschungen[4]). Mit Hinblick auf das Wesen und die Entwicklung anderer Maschenwerke, suchte er den Nachweis der Herkunft des Stromas zu führen und schlug damit neue Bahnen zur Erforschung pathologischer Erscheinungen ein, indem er an Stelle der deskriptiven die genetische Methode der Forschung einführte.

Das Stroma war bisher, besonders von Virchow, als bindegewebiger Natur, als ein Maschenwerk mit runden Lücken, welche den medullaren Krebssaft enthalten, richtig erkannt worden.

Aber bisher wurde im allgemeinen das Stroma nur als ein untergeordneter Bestandteil angesehen, während Rokitansky ihm eine außerordentliche Bedeutung zumißt. Zu den beiden Hauptbestandteilen der krebsigen Struktur der Geschwülste rechnete Rokitansky die Krebsmasse, bestehend aus Kernen und kernhaltigen Zellen der verschiedensten Art und das Gerüst, welches, je nach seiner Form, diese Zellen als einen Belag oder als Ausfüllungsmasse aufnimmt.

Die relativen Quantitätsverhältnisse dieser beiden Bestandteile sind nun, nach Rokitansky, sehr verschieden. Überwiegt das Stroma mit faserigen Balken, so entsteht der sog. Faserkrebs, überwiegt die Zellen- oder Krebsmasse, so entsteht entweder der Gallert- oder der Medullarkrebs.

Allgemein war damals für die Prognose von großer Bedeutung, welcher von beiden Bestandteilen in größerer Menge vorhanden war. Die Zellen hielt man für das böse Prinzip, die Faser wurde für gutartiger

[1]) Geboren 1816, gestorben 1899, Pathol. Anatom in Zürich, später in Prag und Wien. Über krebsige Destruktion. (Österr. Wochenschr., 1841, Stück 31/35.) Über Krebskrase. (ibidem, 1842, Stück 32.) Über Pathogenie des Krebses. (Ztschr. der Wiener Ärzte, 1846, April und Mai.)

[2]) Virchow's Archiv, Bd. I, 1847, S. 94.

[3]) Geboren 1804, gestorben 1878, Pathol. Anatom in Wien.

[4]) Sitzungsberichte der mathem.-naturwissensch. Klasse der Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien. Bd. VIII, S. 391. Märzheft des Jahres 1852 mit 2 Tafeln. Vgl. auch dessen Lehrbuch der patholog. Anatomie. Bd. I, S. 97–100, 249 usw. 3. Aufl. Wien 1855. (Bd. I ist übrigens zuletzt erschienen.)

gehalten. Auch Virchow sprach sich im Jahre 1847 in bezug auf die Prognose in diesem Sinne aus.

Das Stroma ist nun nicht bei allen Krebsarten von derselben Beschaffenheit.

Nach Rokitansky sind die Gerüste Maschen oder Fachwerke, deren Balken und Lamellen in bezug auf ihre Mächtigkeit und die Größe der umschlossenen Räume außerordentlich variieren, oder sie sind papillare, zottige, mehr oder weniger reichlich verzweigte Vegetationen, welche dem Karzinom die Form der Papillargeschwulst (früher Fungus genannt) geben.

Das Gerüst selbst besteht nun nach Rokitansky:

1. Aus einer papillaren Wucherung, einer Bindegewebsmasse,
2. aus einem langen, meist nur spärlich vorhandenen, und zwar in papillenartigen, nackten Zellenmassen auswachsenden Strängen bestehenden Balkenwerk,
3. aus einem, von dem strukturlosen Hohlkolben hervorgegangenen, dendritischen Gerüst.

Die Maschenwerke selbst kommen nun, wie Rokitansky an einer anderen Stelle auseinandersetzt[1], durch Lückenbildung mittels Resorption in einer Zellenmasse zustande. Die Lücken entstehen als kleine, runde Fenster und vergrößern sich zu Räumen von runder oder elliptischer Gestalt, welche sofort von verhältnismäßig dünnen Balken umfaßt werden. Diese bestehen aus kernhaltigen Zellen oder aus einer, aus der Verschmelzung von Zellen hervorgegangenen hyalinen Substanz, in welcher die Kerne zu einer molekularen Masse zerfallen und resorbiert werden.

Der strukturlose Hohlkolben, der, nach Rokitansky, am gewöhnlichsten die Vervielfältigung des Maschenwerks des Krebsgerüstes und das Auswachsen eines gegebenen Maschenwerkes zu einem sekundären vermittelt, ist nach der Definition von Rokitansky[2] „ein kolbenförmiges, auf physiologischem, oder pathologischem Boden, von einer Bindegewebsmasse überhaupt, von der Oberfläche einer membranösen Ausbreitung, von den Balken eines Maschenwerks sprossendes Hohlgebilde, klar und durchsichtig, mit Körnchen, Kernen und kernhaltigen Zellen gefüllt, äußerlich nackt oder mit einem Epithelialbelag bekleidet und ist die Erzeugungsstätte der verschiedensten physiologischen und pathologischen Texturen[3]".

Also, dieser „Hohlkolben" ist die Matrix aller physiologischen und pathologischen Gewebe. Die Entwicklung dieses Hohlkolbens ist nun folgende: Er wächst gleichmäßig heran zu einem beutelartigen Sack (Zystenbildung), oder er wächst mit Ausbuchtungen zu zottigen Gebilden, die oft eine dendritische Vegetation zeigen, d. h. er wächst mit namhafter Erweiterung zu einem Stamme heran, welcher Äste abgibt, die sich nicht weiter verzweigen, sondern alsbald zu einer wuchernden Menge kolbiger Ausbuchtungen zerfallen, worauf er selbst an seinem Gipfel verästigt in gleicher Weise endigt.

Rokitansky unterscheidet nun eine areolare Textur (tissu aréolaire), das sind Maschenwerke, die Räume mit kernhaltigen Zellen ent-

[1] Pathol. Anat., Bd. I, S. 103.

[2] Pathol. Anat., Bd. I, S. 96.

[3] Die Rokitansky'sche Schreibweise ist, was den Stil anbelangt, eine außerordentlich schwere. Schon Virchow tadelte die oft unverständliche Satzbildung und das schlechte Deutsch in dem Rokitansky'schen Handbuche.

halten und eine derbe, dichte Masse bilden, von der alveolären Gewebsanordnung, die dann entsteht, wenn beim Vorhandensein von strukturlosen Blasen die Elemente eines Gewebes zu einem Anteile zur Bildung von Kapseln oder Alveolis zusammentreten, welche jene strukturlosen Blasen aufnehmen.

Seit dieser Zeit nun wurde das Stroma als wesentlicher Bestandteil des Krebses anerkannt, und Gerlach[1]) z. B. behauptete, daß das Stroma, das nach seinen Untersuchungen ähnlich dem Bindegewebe wäre, mit vielen in der Entwicklung begriffenen Elementen, spindelförmigen und geschwänzten Zellen, in keinem Krebse ganz fehle, der das krude Stadium überschritten hätte, sondern immer, wenn auch bisweilen in geringer Menge, vorhanden wäre.

Auch Gerlach ist der Ansicht, ebenso wie Rokitansky, daß das Prävalieren der Zellenformation den medullaren Charakter, während das Überwiegen des Stromas den Zirrhus oder Faserkrebs kennzeichne.

Trotzdem Rokitansky, Virchow u. a. die verhältnismäßige Gutartigkeit des Faserkrebses und die Bösartigkeit des Zellenkrebses lehrten, wurde diese Meinung von den Praktikern dieser Zeit nicht geteilt, da auch viele Fälle von sehr bösartigem Verlauf des Faserkrebses bekannt gegeben wurden[2]).

Einzelne, allgemein-charakteristische, pathologisch-anatomische Erscheinungen der Krebskrankheit: Der Krebssaft. Die Metamorphose der Zelle und des Stromas.

In pathologisch-anatomischer Beziehung war also bisher die spezifische Krebszelle und der Zellkern, besonders von französischen Autoren, — die krebsige Struktur, die Zellnester und das Stroma, hauptsächlich von deutschen Forschern, als pathognomonisch für den Krebs beschrieben worden. Nun hatte aber schon Cruveilhier[3]) auf die Bedeutung des Krebssaftes als eines pathognomonischen Zeichens für den Krebs hingewiesen und die Diagnose des Krebses direkt von dem Vorhandensein dieses Krebssaftes abhängig gemacht.

Allein, man konnte in der vormikroskopischen Zeit nichts mit diesem Safte anfangen. Cruveilhier untersuchte denselben nicht weiter mikroskopisch, da er, wie er selber angibt, der mikroskopischen Untersuchung keine Bedeutung beilegte.

Anerkannt wurde die Lehre von der spezifischen Bedeutung des Krebssaftes hauptsächlich von französischen Forschern.

Lebert bemühte sich, mikroskopisch den Charakter des Krebssaftes festzustellen, fand aber nur zellige Elemente, und durch seine Lehre von der spezifischen Zelle wurde der Krebssaft in den Hintergrund gedrängt.

Die deutschen Forscher, z. B. Johannes Müller und Julius

[1]) l. c. S. 113.

[2]) Vgl. Reinhold Köhler (prakt. Arzt in Stuttgart): Die Krebs- und Scheinkrebskrankheiten des Menschen. Stuttgart 1853. 691 S. Dieser Autor stützt sich übrigens vielfach auf die umfassende Monographie von Walter Hayle Walshe, London 1846. (590 S.) mit Register und 1 Tafel, der Köhler vieles, besonders auch ganze Abschnitte Literaturangaben, entlehnt hat. Obwohl Walshe selbst keine klinischen Erfahrungen besaß, war doch seine Monographie zu der damaligen Zeit ein Hauptquellenwerk.

[3]) Vgl. S. 108.

Vogel, erwähnen den Krebssaft nicht einmal bei der Beschreibung der Bestandteile des Krebses.

Dann versuchten einige deutsche Forscher die chemische Natur dieses Saftes zu erforschen, brachten aber nichts Brauchbares heraus. Es sind z. B. Analysen gemacht worden von Bibra[1]) und Mulder[2]), die die Hauptmasse als Proteinbioxyd bezeichneten; aber immer wieder wurde die Aufmerksamkeit der Forscher auf die festen Bestandteile, auf die zelligen Gebilde, die sog. Krebszellen gelenkt. Auch Virchow[3]) legte diesem Serum, wie er den Krebssaft bezeichnete, weiter keine Bedeutung bei.

Wohl aber hielt Bruch den Krebssaft für einen wichtigen Bestandteil des Krebses. Krebssaft, eingelagert in ein Fasergerüst (Stroma), bildet die Krebsstruktur: die zelligen Bestandteile des Krebses hatte Bruch schon beobachtet; nach Auspressung des Krebssaftes sieht der Tumor wie ein Schwamm aus.

Auch Rokitansky[4]) hielt den Krebssaft, den er aus Zellen, Kernen und kernhaltigen Zellen zusammengesetzt fand, für einen wichtigen Bestandteil des Krebses. In Verbindung mit einer Interzellularsubstanz, setzt er die eigentliche Krebsmasse zusammen. Wie wir noch späterhin sehen werden, bildet sich der Krebssaft, z. B. beim Gallertkrebs, aus der Gallertmasse.

Josef Gerlach[5]) hat den Krebssaft ebenfalls mikroskopisch untersucht und gefunden, daß er große, mit Körnern gefüllte Zellen von verschiedener Gestalt, mehrkörnige Zellen, freie Körnerhaufen und freie Zellkörner enthielt.

Ebenso definierte Führer (Deutsche Klinik 1857, S. 234) den Krebssaft als ein Gemisch von Blastem, abgestorbenen, fettig zerfallenen Zellen und Zellenresten von Elementarkörnchen, jungen Zellen, Mutterzellen und anderweitig degenerierten Formen. Die Bildung von Mutterzellen und Zellen mit Hohlräumen sind, nach Führer, Zeichen der Auflösung.

Im großen und ganzen spielte also bei den deutschen Autoren der Krebssaft keine bedeutende Rolle, wohl aber wurde von französischen Forschern, wie z. B. von Ch. Robin[6]), auch späterhin der Krebssaft als das Charakteristischste des Krebses angesehen, während den zelligen Elementen und der Struktur des Krebses weniger Bedeutung beigemessen wurde.

Bisher haben wir also die charakteristischen, mikroskopischen Bestandteile des Krebses, soweit sie für die Erkennung desselben zu dieser Zeitepoche von Wichtigkeit waren, erörtert. Weiter kam man also zu dieser Zeit vorläufig nicht, und man richtete nunmehr sein Augenmerk auf die Vorgänge, die sich beim Krebs nach seiner vollständigen Entwicklung einstellen.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung schon wiederholt darauf hingewiesen, daß auch den älteren Autoren bereits die rückgängigen Veränderungen des Krebses bekannt waren, daß der Krebs, ähnlich wie der Tuberkel, erweiche, auch, daß diese Erweichung im Zentrum

[1]) Archiv f. physiol. Heilkunde, 1846, I, p. 51.
[2]) Versuch einer allg. physiol. Chemie. Übersetzt von Moleschott, 1846, p. 567.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. I.
[4]) Handbuch der pathol. Anat., Bd. I, S. 218.
[5]) l. c. S. 113.
[6]) l. c. S. 110.

beginne und hier häufig zu einer Verödung des Krebses führe, während er an der Peripherie weiter wächst.

In der vormikroskopischen Zeit konnte man sich jedoch von diesem Vorgang weiter keine Vorstellung machen und ließ dieses Problem auf sich beruhen.

Joh. Müller und Lebert zogen diesen pathologischen Vorgang auch in den Kreis ihrer Betrachtungen und meinten, daß es sich dabei um eine Ernährungsstörung handle.

Die Erweichung und Verschwärung des Krebses hielt man jedoch für derartig charakteristisch, daß man diese beiden Prozesse direkt für pathognomonisch erklärte.

Nach Führer (Deutsche Klinik 1852, S. 234) besteht die Erweichung beim Krebs in einer Durchtränkung der Zellen mit flüssigem Blastem und in einer Proliferation und Dehiszenz derselben.

Führer erklärte diesen Prozeß als einen Fortschritt in der Entwicklung der Zellen als solcher, und wenn der Nachwuchs von jungen Zellen in gleichem Maße erfolgt, auch als einen Fortschritt in der Ausbildung der Geschwulst.

Es handelt sich, nach Führer, bei dem Erweichungsprozeß um eine Überernährung der Zellen; dadurch bilden sich Mutterzellen, dann findet ein Platzen derselben statt und ein Erguß von jungen Zellen, die sich ihrerseits, von flüssigem Blastem umgeben, durch Endosmose zu Schachtelzellen bilden und wieder bersten. So entsteht eine, wenigstens teilweise Wucherung der Geschwulst durch prolifere Tätigkeit ihrer zelligen Elemente.

Man nahm damals allgemein an, daß die Erweichung auf zwei Wegen zustande käme.

1. Durch den Detritus, der durch das Wachstum des Tumors angespannten Haut (Benedict, Rust, Hodgkin, Lobstein u. a.) oder,
2. in Form eines Abszesses von innen heraus (Charles Bell)[1]) impostumated cancer.).

Die Verjauchung des Krebses konnte nach damaliger Ansicht nur durch Zutritt der atmosphärischen Luft eintreten.

Diesen Detritus hatte bisher jedoch niemand genauer untersucht.

Erst Julius Vogel[2]), der die Erweichung direkt für ein pathognomonisches Zeichen des Krebses hielt, prüfte die Natur des Detritus mikroskopisch.

Auch Vogel glaubte, daß die Erweichung des Krebses und des Tuberkels auf denselben Vorgang beruhe.

Jedoch fand Vogel bereits, daß die Erweichung fast ausschließlich von den Zellenbildungen ausgeht, und zwar dadurch, daß die Zellen sich voneinander trennen und eine eiterähnliche Flüssigkeit bilden, die bald deutliche, mehr oder weniger veränderte Krebszellen enthält, bald einen gänzlich zerfallenen, aus Molekularkörnchen, Cholestearinkristallen u. dgl. bestehenden Detritus bildet, ganz ähnlich der erweichten Tuberkelmasse.

Von welchen Faktoren aber dieser Zerfall abhängt, darüber weiß Vogel nichts zu sagen. (Vogel macht nur auf ähnliche Vorgänge in der Pflanzenphysiologie aufmerksam, wie z. B. auf die normale Erweichung mancher Früchte, z. B. des Solanum nigrum!)

[1]) Med. chir. Transact. Vol. XII. p. 221.
[2]) Pathol. Anat., Bd. I. S. 268.

Im weiteren Verlauf dieses Vorganges zeigen sich in der Geschwulst kleine Eiterpunkte (Erweichungspunkte), die nach Vogel, wenn sie sehr klein sind und nur vereinzelt erscheinen, resorbiert werden und vernarben können; fließen jedoch diese kleinen Erweichungsherde zu einem größeren zusammen, dann wird aus dem Cancer occultus ein Cancer apertus.

Die erweichte Krebsmasse erleidet nun chemische Veränderungen, — sie wird zersetzt, jauchig und übelriechend, — es bildet sich die Krebsjauche. Diese Veränderung der Krebsmasse bezieht Vogel auf einen Fäulnisvorgang, der aber noch nicht genauer erforscht wäre.

Rokitansky[1]) befaßte sich nun sehr eifrig mit dem Studium dieser Vorgänge, die er als Erkrankungen des Krebses bezeichnete, zu denen er die Hyperämie, Hämorrhagie und Entzündung rechnete.

Außerdem aber treten bei dem Krebse Metamorphosen auf, welche die Bedeutung einer Involution des Krebses haben.

Als Folgen der Entzündung entsteht die Vereiterung und Verjauchung (Cancer occultus et apertus = Krebsgeschwür); unabhängig von der Entzündung kann aber auch eine Nekrose des Krebses eintreten.

Nebenbei macht Rokitansky noch auf eine Erscheinung aufmerksam, die er fast bei allen Krebsarten gefunden hat, nämlich auf eine sich bildende, gelbe, zerfallende, bald aus weißgestalteten Kernbildungen oder Elementarkörnchen mit Fetttropfen bestehende Substanz, die bald punktförmig, bald in Form eines Netzwerks das Aftergebilde durchzieht.

Es bildet diese Masse das von Joh. Müller als „Retikulum" bezeichnete Gebilde, das ihn veranlaßte, eine eigene Spezies von Carcinoma reticulatum aufzustellen (vgl. S. 129).

Rokitansky wendet sich zunächst gegen die Aufstellung einer besonderen Krebsart auf Grund dieser gelben Materie, die er in fast allen Krebsarten gefunden hat, und die er für ein im Zustand von Krudität verbleibendes starres Entzündungsprodukt hält, welches früher oder später unter Umsetzung seiner Proteinelemente zu Fett zerfällt und diese Metamorphose sofort auf die in ihm enthaltene Krebszelle in Form des Körnchenzellenbildungsprozesses überträgt.

Diese gelbe Materie kann sich auf den ganzen Tumor ausbreiten.

Eine Spontanheilung durch Nekrose hält Rokitansky für ungemein selten. Hingegen glaubt er, daß der mit „Involution" bezeichnete Vorgang als ein Heilbestreben der Natur aufzufassen ist, durch welchen der Krebs zur Verödung gebracht wird, und zwar kann dies geschehen durch einen Prozeß, den Rokitansky als Verseifung des Krebses[2]) bezeichnete, „eine Metamorphose, die gewöhnlich durch die vorhin bereits beschriebene Umgestaltung der das Reticulum konstituierenden Substanz angeregt wird und zum Teil unter der Form des Körnchenzellenbildungsprozesses im Freiwerden der Fette, oder im Umsatz der Proteinstoffe des Krebses zu Fett mit konsekutiven emulsion- und seifenartigen Verbindungen sich verwandelt. Vorzugsweise findet dieser Verseifungsvorgang in dem durch den Gehalt an Fetten und wandelbaren, rohen Albumen ausgezeichneten encephaloiden Medullarcarcinom statt."

Ein fernerer Ausgang des Krebstumors ist der der Verschrumpfung und Obsoleszenz. Durch Verdichtung und Erstarrung seines Blastems werden, nach Rokitansky, Kalksalze in Form von freien

[1]) Handbuch der allg. pathol. Anatomie, 1846, S. 348.

[2]) Der Verseifungsprozeß wurde zuerst von Chevreul im Jahre 1823 entdeckt. (Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale.)

Molekülen und Zellinkrustation frei. Oft gibt nun die Verknöcherung und Verkreidung von Entzündungsprodukten zu dieser Erscheinung die erste Veranlassung.

Ganz besonderes Interesse hatte bei den Pathologen der von Rokitansky als „Verseifungsprozeß" bezeichnete Vorgang erweckt.

Das sog. Retikulum beim Krebs hatte die verschiedensten Auslegungen erfahren.

Joh. Müller stellte, wie wir bereits auseinandergesetzt haben, auf Grund dieses Befundes sein „Carcinoma reticulare" auf.

Rokitansky hielt das Retikulum für ein Entzündungsprodukt, ebenso Lebert und Walshe[1]) (Apinoidkrebs).

Josef Engel[2]) erklärte das Retikulum für eine Alterserscheinung, Bruch für ein unreifes Exsudat, im Übergang zur Zellenbildung begriffen; die Körnchenzelle hielt er also für keine Involutionsform, sondern für die Anfänge der Zellenbildung.

Erst Rudolf Virchow[3]) wirkte bahnbrechend auf die Erforschung dieses Problems ein, indem er dieses Retikulum als Folge einer Fettmetamorphose und als ein Heilbestreben der Natur erklärte.

Virchow und Reinhardt hatten nachgewiesen, daß die Fettmetamorphose eine weit verbreitete Ernährungsstörung normaler und pathologischer Gewebe bilde, daß also auch dieser Erweichungsvorgang für Krebs nichts Spezifisches darstelle.

Die fettige Umwandlung des Krebses zeigt sich nun, nach Virchow, in der Erscheinung des Retikulums, und zwar beginnt die Ablagerung der Fettmoleküle im Kern oder in der Zelle selbst.

Im Kern erscheinen zwischen der feinkörnigen Masse einzelne, hellere, glänzende Punkte, die in Kalilauge unlöslich sind.

Durch Zunahme des Fettes wird der Kern heller, sein Kernkörperchen verschwindet, zugleich wird er größer und runder (Körnchenzelle Vogel's); späterhin wird auch der Zellinhalt homogen und durchsichtig, und zuletzt bleibt von der ganzen Zelle nur ein Fettkörnchen (Aggregatkugel) zurück.

Die Fettmetamorphose kann aber, nach Virchow, auch in der Zelle selbst beginnen, die Zellhaut schwindet, und es bildet sich ein undurchsichtiges, gelblichbraun gefärbtes Aggregat von Fettkörnchen.

Es findet also eine Rückbildung der Zelle (Virchow) oder Disintegration (Lebert) derselben statt.

Nach Virchow entsteht das Fett durch Metamorphose des Zellinhalts aus den Proteinstoffen nach Ausscheidung des Extraktivstoffes und der Kalksalze.

Als eine besondere Metamorphose der Krebsmasse wurde zu dieser Zeit auch die Umwandlung in eine tuberkelähnliche Substanz angesehen, in eine fettige, schmierige, käseartige Masse, die sich anstatt der Krebsmilch bildete (Cancer aréolaire pultacé Cruveilhier's[4])).

Auf Grund dieser pathologisch-anatomischen Tatsachen glaubte man auch eine Spontanheilung des Krebses nicht für eine Unmöglichkeit erklären zu können.

Beginnt die Verfettung in der Mitte, dann entsteht eine zentrale Erweichung, während der Tumor an der Peripherie weiter wächst. Hierbei handelt es sich um keinen Heilungsvorgang; selten verfettet auch der

[1]) l. c. S. 152.
[2]) Österreichische Wochenschrift, 1842, S. 854.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. I, 1847 und Bd. IV, S. 1.
[4]) Vgl. auch Virchow: Verhandl. der Würzburger med. Ges., II, 5. 85.

ganze Tumor, dann kann er wohl schrumpfen und heilen, aber die sekundären Ablagerungen wachsen weiter; wohl aber ist eine Heilung, nach Virchow, möglich, wenn die Krebsmasse sich in eine resorbierbare, emulsive Substanz, durch Verfettung der Zellen und Zerfall der Fettkugeln und des Stromas, verwandelt.

Denselben Prozeß bezeichnete Rokitansky, wie wir gesehen haben, als Verseifung.

Nach der Resorption dieser emulsiven Substanz wird das Gewebe knorpelhart, und es entsteht das von Virchow mit Krebsnarbe bezeichnete Gebilde.

Nach Rokitansky ist aber auch durch den Verkreidungsprozeß (nach Analogie der Verkreidung des Tuberkels) eine Heilung möglich.

Führer[1]) erwähnt noch als eine häufige Involution die Verhornung der Zellen und den Übergang der Fasertextur in ein kallöses, sehr festes Narbengewebe.

Mit der zu dieser Zeit auch schon bekannten Kolloidentartung des Krebses, die zur Aufstellung einer besonderen Gruppe von Tumoren führte, werden wir uns noch späterhin zu beschäftigen haben.

In seinem 1855 erschienenen Lehrbuch der pathologischen Anatomie[2]) hat Rokitansky auf Grund der Virchow'schen Studien folgende drei Metamorphosen des Krebses aufgestellt:

1. die Fettmetamorphose, 2. die Verwandlung in eine tuberkelartige Masse und 3. Umwandlung der Zellen, der Kerne und der aus diesen hervorgegangenen, strukturlosen Blasen zu opaleszierenden Kolloidkörpern. Die Krebsmasse erscheint dann infolge einer durchgreifenden Abänderung trocken, brüchig und von einem matten, opaleszierenden Ansehen.

Allein, im großen und ganzen wurden diese Metamorphosen der Krebstumoren für nicht pathognomonisch erklärt, besonders Führer spricht sich sehr lebhaft dagegen aus, da er diese Vorgänge auch sehr häufig bei nicht krebsigen Tumoren beobachtet hatte.

Die Blastemtheorie. Vogel's Analogiegesetz. Die Krasenlehre. Mikroskopische und chemische Untersuchung des Blutes auf spezifische Bestandteile. Langenbeck's positive Experimente. Parasitäre Zelltheorie. Metastasen. Sympathische Krebse. Lokales Wachstum. Rezidive. Diathesenlehre.

Trotz der großen Fortschritte, die in pathologisch-anatomischer Beziehung aus dieser Zeitepoche zu verzeichnen sind, stand man der Frage: „Wie und wo ist der erste Beginn der Krebsbildung?" doch ratlos gegenüber. Wie die älteren Autoren, mußten auch die neueren Forscher bei der Lösung dieser Frage den sicheren, durch mikroskopische und klinische Beobachtung genauer erforschten Weg verlassen und sich in das Gebiet der Hypothesen begeben.

Die humoral-pathologische Zeit fand sich verhältnismäßig schnell mit der Beantwortung dieser Frage ab. Die Atra bilis, die Lymphe, der Gichtzunder (Richter), die Skrofeln, das venerische Gift usw. mußten dazu herhalten, die Ursache und den Beginn der Krebsbildung zu erklären.

Nachdem aber die humoral-pathologischen Anschauungen durch die

[1]) Deutsche Klinik, 1852, S. 266.
[2]) Wien 1855, 3. Aufl., Bd. I, S. 258.

anatomischen verdrängt waren, suchte man auch genauer den Entstehungsort, über den man bisher nur ganz vage Anschauungen hatte, zu ergründen. Die ersten Untersuchungen auf diesem Gebiete stammen von französischen Forschern.

Bichat[1]) war der erste, der das Bindegewebe als die Keimstätte des Krebses betrachtete, und Cruveilhier[2]) stellte, wie wir gesehen haben, das venöse Kapillarsystem als den Ursprungsort des Krebses hin.

Nach Entdeckung der Zelle und nach der Erkenntnis, daß auch der Krebs zum größten Teil aus Zellen bestehe, wurde die Frage der ersten Keimstätte des Krebses mit der der Zellentstehung überhaupt identifiziert.

Entsprechend der damaligen, von den Begründern der Zellenlehre ausgesprochenen Ansicht von der freien Zellenbildung, nahm man allgemein an, daß auch die Zellen, aus denen sich der Krebs zusammensetzt, sich frei, — aus einem hypothetisch vorausgesetzten Blastem bildeten.

Diese Theorie vertrat auch Johannes Müller, der als Entstehungsort ein ungeformtes, aus dem Blut stammendes Blastem (ein wahres Seminium morbi)[3]) und als jeweilige Ablagerungsstätte desselben, die Zwischenräume zwischen den normalen Gewebsteilen ansah.

Auch Lebert[4]) konnte sich keine rechte Vorstellung von der ursprünglichen Entstehung seiner Zelle machen; auch er erklärt die Entstehung der Zelle aus einem Blastem, das er als ein Exsudat betrachtet, welches zwischen die Gewebe gelagert sei, und durch immer neue Zufuhr seitens der letzteren wächst.

Die Zelle vergrößert sich durch Endosmose und verschwindet allmählich.

Ebenso behauptete Frerichs[5]), daß die Entwicklung der Zellen aus einem amorphen Blastem in gut- und bösartigen Fällen auf dieselbe Weise vor sich gehe. Der Unterschied zwischen beiden Prozessen wäre nur der, daß beim Karzinom die Zellen lange Zeit, oder gänzlich auf der Stufe des amorphen Blastems verharren, während die gutartigen nach bestimmten Gesetzen zu Geweben werden.

Dieses hypothetisch angenommene Blastem, über dessen Natur man vollständig im unklaren war, ist durch Julius Vogel genauer untersucht worden.

Er beschreibt dasselbe folgendermaßen[6]):

Das Blastem bildet eine feste, derbe, amorphe Substanz, dem geronnenen Faserstoff[7]) ähnlich, wahrscheinlich mit demselben identisch. Sie wird durchsichtig durch Essigsäure, Ammoniak und andere kaustische Alkalien und schließt bisweilen mehr oder weniger Molekularkörnchen ein, die aus modifiziertem Protein oder Fett bestehen.

Diese Substanz ist ohne Zweifel als festes Zytoblastem der Krebse zu betrachten und geht später durch weitere Entwicklung in Zellen oder Fasern über, wie sich bisweilen sehr bestimmt beobachten läßt.

[1]) Vgl. S. 91. [2]) Vgl. S. 109. [3]) Vgl. S. 132.
[4]) Vgl. S. 135. [5]) l. c. S. 110.
[6]) Pathol. Anatomie, I, S. 258, l. c. S. 111.
[7]) Der Faserstoff, der damals noch rätselhafte, feste und gerinnbare Bestandteil des Blutes (Fibrin), spielte in der damaligen Pathologie eine große Rolle. Vermehrung desselben (Hyperinosis) und Verminderung (Hypinosis, Defibrination) waren für die Krankheiten von großer Bedeutung, auch hielt man allgemein den Faserstoff für die Bildungsstätte aller organisierten Bildungen.

Vogel hielt diese Substanz für die erste Entwicklungsstufe des Krebses. Ist der Krebs erst ausgebildet, dann ist sie nicht mehr zu sehen.

Bisweilen können aber auch Krebse aus einem flüssigen Zytoblastem hervorgehen, so daß also während ihres ganzen Verlaufs diese Substanz nicht wahrgenommen wird. An und für sich nun hat jene feste, amorphe Substanz, nach Vogel, nichts für Krebs Charakteristisches, sie stimmt vielmehr ganz mit dem gemeinsamen festen Zytoblastem aller übrigen Neubildungen überein. Vogel hielt diese Substanz für geronnenen Faserstoff.

In seinen ersten Arbeiten über den Krebs vertrat Virchow auch noch diesen Standpunkt[1]). „Alle organische Bildung", sagt er, „geschieht aus amorphem Material. Sowohl Ernährung als Neubildung, embryonale und pathologische, — besteht ihrem Wesen nach in der Differenzierung von formlosem Stoff, mag er fest oder flüssig sein."

Nach Virchow nun tritt das formlose Blastem aus dem Blut heraus in Form eines Exsudats (hervorgerufen durch eine Ernährungsstörung oder durch eine Art von Entzündung). Die gallertige Masse ist beim Krebs das Blastem.

In bezug auf die Natur dieses Blastems schließt sich Virchow vollständig den Ansichten Josef Engel's an (vgl. S. 150). Diesen ersten Anfang des Krebsstadiums bezeichnete Virchow als „cruden Krebs". Mit dem Beginn der Organisation entstehen erst die nackten Kerne und dann die Zellen. Wie die Kerne aber sich aus dem Blastem bilden, darüber weiß Virchow nichts anzugeben; die Kernkörperchen bilden sich erst zuletzt und sind, nach Virchow, ein Zeichen des Alters der Zelle.

Ein Teil der Zellen bleibt nun auf der niederen Stufe der Organisation stehen und dient entweder als Mutter- oder Schachtelzelle der Vermehrung, oder geht eine retrograde Metamorphose ein, wird zu Fett und bildet dann jene Körperchen, welche nacheinander den Namen Entzündungskugeln, Körnerhaufen, Körnerzellen usw. erhalten haben. Ein anderer Teil des krebsigen Blastems dagegen entwickelt sich zu Fasern, wie es beim embryonalen Bindegewebe der Fall ist. Diese Fasern verhalten sich wie Bindegewebsfasern und stellen das Stroma dar. Während nun Virchow über die Art, wie sich die nackten Kerne aus dem Blastem bilden, keine näheren Kenntnisse besaß, glaubte Bruch[2]) diesen Vorgang erklären zu können.

Auch Bruch nimmt als Keimstätte des Krebses ein krebsiges Exsudat an, dessen Anfangsstadium er allerdings nie beobachtet hat. Aus diesem frischen Blastem scheiden sich nun Fetttröpfchen aus, die sich mittels eines eiweißartigen Bindemittels zu Klümpchen vereinigen und z. T. den Kern konstituieren.

Diese nun sind immer körnig, werden dann bläschenförmig und vermehren sich. Die freien Kerne umgeben sich mit einer Membran, die Kerne und Zellen können zu Fasern werden. Die Zelle selbst ist also, nach Bruch, eine sekundäre Form organischer Bestandteile.

Ein anderer Krebsbestandteil, — die Fasern, die nach einigen Forschern, z. B. nach Henle, meistens direkt aus dem Blastem entstehen sollen, können, nach Bruch, auch aus spindelförmigen, mit Fortsätzen versehenen Zellen sich bilden. In gut- und bösartigen Geschwülsten entwickeln sich gewöhnlich diese Fasern nach demselben Prinzip, nur beim

[1]) Virchow's Archiv, 1847, Bd. I.
[2]) l. c. S. 142.

Krebs ist die Entwicklung dieser Fasern unvollkommener, als beim normalen Gewebe, eine Eigenschaft, die durch die unvollkommene Reaktion auf Essigsäure erkannt wird. Bruch nannte diese Art Fasern Krebsfasern.

Allgemein definierte man damals in Deutschland den Krebs als ein organisiertes Exsudat mit starker Ernährung, üppigem Wachstum, teils absterbend, teils weiter wachsend bis zur Erschöpfung des Organismus, ungleich in der Entwicklung und schnell wachsend.

Diese Exsudate sind charakteristisch durch ihr Wucherungsvermögen, welches infolge einer Intussuszeption stattfindet.

Ebenso bezeichneten die französischen Forscher, die besonders an der Blastemtheorie festhielten, als Blastem eine, aus dem Blut durch Exsudation gebildete amorphe Substanz, welche die Gefäßwände durchbricht und sich in die Gewebe ablagert; aus diesem Blastem entwickeln sich dann die normalen und pathologischen Bestandteile. Das Blastem ist zuerst flüssig, wird dann fest und organisiert sich entweder zu Zellen oder Fasern.

Dieselbe Rolle, die früher die „Lymphe plastique" spielte, wurde nun dem „Blastem" zugeschrieben.

Auch der beste Krebskenner dieser Zeit, Velpeau, nahm eine Entstehung des Krebses aus einer anormalen Exsudation der Gewebsflüssigkeiten an[1]). Dieses Exsudat kann nun, nach Velpeau, 1. als Dépôt, 2. als Infiltration in die Erscheinung treten: in der ersten Form beobachtet man das Exsudat beim „Cancer cérébriforme", in der zweiten Art beim „Zirrhus", wobei es sich mehr um eine Transformation des Gewebes in krebsiges handelt, aber nicht in dem Sinne, wie etwa Muskelgewebe zu Nervengewebe werden könnte, sondern es tritt eine innige Vermischung des Krebsblastems mit dem normalen Gewebe ein, so daß eine Trennung des gesunden vom kranken Gewebe nicht möglich wird. Es handelt sich also, nach Velpeau, nicht um eine Neubildung von Geweben, sondern um eine Substitution: Molekül für Molekül wird substituiert. Demgemäß definiert also Velpeau den

Squirrhe[2]) als „un cancer par transformation par infiltration diffuse et condensation de la matière cancéreuse" und das

Encéphaloide als einen „cancer par épanchement avec accumulation en forme de dépôt simple ou disseminé de la même substance".

Hatte man bisher das Blastem nur nach der anatomischen Seite hin erforscht, so bemühte sich Julius Vogel, auch das Problem des Blastems nach der biologischen Richtung zu erklären. Wie wir gesehen haben, hielt Vogel das Blastem für geronnenen Faserstoff, für eine amorphe Substanz, die aus den Gefäßen exhaliert wird.

Nun behauptete Vogel, daß es verschiedene biologische Arten von Blastemen gäbe:

Zunächst ein gemeinsames Blastem zur Ernährung des ganzen Organismus und ein spezielles, je nach dem Gewebe, in welches es eingebettet ist. Es gibt also, nach Vogel, so viel Blasteme, als Gewebe vorhanden sind.

Setzt sich nun das krebsige Blastem aus vielen heteromorphen Zellen zusammen, dann wird es zum Enzephaloid, sind aber nur wenig Zellen

[1]) l. c. S. 143 (p. 196). [2]) l. c. p. 502.

vorhanden, dann gehorcht das Blastem dem Gesetze der Analogie, d. h. Klümpchen in der Nähe z. B. von Knochen, werden zu Knochen, in der Nähe von Nerven, zu Nerven usw.

Der Tumor setzt sich dann aus einer Mischung von homöomorphen und heteromorphen Elementen zusammen und bildet den Zirrhus. Diese im Jahre 1847 aufgestellte Lehre nannte man kurz das Vogel'sche Analogiegesetz. Die Vogel'sche Lehre ließ sich aber nicht in Einklang bringen mit der zu dieser Zeit von der Wiener Schule her proklamierten Krasenlehre, die im allgemeinen nur eine Art von Blastemen anerkannte.

Diese Lehre legte das Hauptgewicht auf das Blut und seine Veränderungen und wurde begründet durch Andral[1]), der beim Krebs das Fibrin und die Blutkörperchen vermindert fand; letztere Erscheinung hielt er jedoch für eine akzidentelle, wie man sie bei allen marastischen Krankheiten antrifft; ferner will Andral granitähnliche Lamellen, die größer als Blutkörperchen waren, im Blut gefunden haben.

Die Lehre von der Blutdyskrasie, als des Ausgangspunktes aller Krankheiten, fand begeisterte Anhänger in den Vertretern der Wiener Schule: Josef Engel und Rokitansky.

Auch hierbei sehen wir wiederum, wie bedeutende Forscher und ausgezeichnete Pathologische Anatomen, sobald sie die solidarpathologische Richtung verließen und in das humoral-pathologische Fahrwasser gelangten, sich an Hypothesen halten mußten, um ihre Lehre zu stützen.

Wir haben schon einmal in der Geschichte des Krebses einen solchen Umschwung, mit seinem für die Krebsforschung unproduktiven Ausgang, bei Bichat erörtert. Aber jedesmal, sobald die Krebsforscher sich an das Problem der Ätiologie des Krebses heranwagten, versagte die solidarpathologische Methode, und hervorragende Anatomen, die nur Solidarpathologen waren, vermieden es, dieses Thema zu berühren (z. B. Laënnec!), weil sie die Unzulänglichkeit ihrer wissenschaftlichen Hilfsmittel kannten, und weil sie Feinde aller Hypothesen waren.

Josef Engel[2]) begründete die Lehre von der Krebsdyskrasie, als des Ausgangspunktes der Krebsbildung, und zwar beruhe diese auf einer venösen (albuminösen) Krase oder Hypinose[3]).

Das Blut bei der Krebsdyskrasie ist, nach Engel, venöser Natur mit vorwiegendem Albumingehalt, es ist ferner ausgezeichnet durch dunkle Färbung, geringe Konsistenz und Gerinnungsfähigkeit und zeigt keine oder nur unbedeutende Rötung an der Luft, aber große Neigung zu Hypostasen.

Ein so abnorm gemischtes Blut nun erzeuge Exsudate, um seine normale Krase wieder herzustellen, und so entstehe dann das zur Krebsbildung notwendige Blastem.

Nach der Lehre Engel's kann auch diese Krebskrase von einer anderen Krase überwältigt werden.

Der bedeutendste Vertreter dieser Krasenlehre war nun Karl Rokitansky[4]).

Unter den vielen Krasen (Faserstoff- krupöse- Tuberkel- seröse-Krase usw.) unterschied er auch eine Krebskrase, die im wesentlichen

[1]) Hématologie pathol. Paris 1843. p. 175. Vgl. auch S. 102.
[2]) Österr. med. Wochenschr., 1841, S. 1011 und: Roser Wunderlich's Archiv, 1842, p. 536. Vgl. auch S. 150.
[3]) Vgl. Anm. S. 158.
[4]) Handbuch der pathol. Anatomie, Bd. I, S. 342, 424, 552 usw.

in einem Überwiegen von Eiweiß, — einer Hypinosis, bei der medullären Krase aber in einem überwiegenden Fettgehalt des Blutes besteht.

Die Krebskrase zeichnet sich auch in ihrem Verhalten gegen den gewöhnlichen, faserstoffigen Tuberkel aus; denn Krebs und Tuberkel schließen sich in der Regel aus[1]). Wenn sie je als solche von nachweislich allgemeiner Bedeutung nebeneinander vorhanden sind, so ist, nach Rokitansky, in der Regel der Krebs auf Tuberkulose gefolgt, seltener hat sich der Tuberkel nach getilgtem Krebse und seiner Krase entwickelt.

Die Entstehung des Blastems geschieht nun, nach Rokitansky, dadurch, daß die sog. histogenetischen Stoffe in Form einer zuweilen in größeren Massen, meist aber in imperzeptibelen Mengen aus dem Blutplasma sich ausscheiden. Dies geschieht nun entweder durch die Gefäßwände, oder es wird innerhalb der Gefäße aus dem Blut durch Erstarrung des Faserstoffes ausgeschieden und fixiert, oder es wird durch Extravasation aus einem eröffneten Gefäße ausgeschieden[2]). Durch Umsetzung der Albuminose, oder durch eine Entzündung entsteht aus diesem präexistenten, krebsigen, dyskrasischen Blutfaktor durch Entwicklung von Fibrin eine krebsige Fibrinose, welche die Veranlassung zur Krebsbildung gibt.

Ein hoher Grad von Krebskrase kommt durch Aufnahme von Krebsblastem oder der Krebszelle selbst in die Lymph- oder Blutbahnen zustande, entweder geschieht dies durch Imbibition (ein Ernährungsvorgang), oder bei ulzerierendem Krebse durch direkte Aufnahme in die offenen Blutgefäße.

Auf dem Ausschlusse der Tuberkulose bei Krebs beruht hauptsächlich die Rokitansky'sche Lehre von der Krebskrase.

Rokitansky gibt jedoch selber zu[3]), daß die Aufstellung einer bestimmten Krebsdyskrasie vom klinisch-anatomischen Standpunkt eine der schwierigsten Aufgaben sei; die Behauptung einer Ansicht, sagt er selbst, hängt von der richtigen Auffassung widersprechender Tatsachen und Hinwegräumung der in ihnen enthaltenen Einwürfe ab.

Noch einmal führt Rokitansky zusammenfassend die Gründe an, die ihn veranlaßt hätten, eine besondere Krebsdyskrasie aufzustellen, nämlich den unmittelbaren Befund der Blutmasse, die Eigentümlichkeit des Krebsgebildes und sonstiger, unter krasischem Einflusse auf verschiedene Weise zustande gekommenen Ausscheidungen (Exsudate), und endlich das Verhalten derselben gegen Neubildungen, die einer anderen erkannten Krase angehören, z. B. gegen den Tuberkel.

Obwohl Bruch, der ein Schüler von Rokitansky und Engel war, diese irrige Ansicht[4]) Rokitansky's, — daß Krebs und Tuberkel sich ausschließen, durch zahlreiche Beispiele aus der Literatur widerlegte, wodurch doch die Hauptstütze der Rokitansky'schen Krebskrase hin-

[1]) Schon Bayle vertrat diese Ansicht.

[2]) Lehrbuch der path. Anatomie, Bd. I, S. 83.

[3]) l. c. S. 552.

[4]) So beobachtete z. B. Lebert bei 115 Krebsleichen 15 Fälle frischer Tuberkulose, während Herrich und Popp (Unters. über die am häufigsten vorkommenden Fremdbildungen am menschlichen Körper, Regensburg 1841) behaupteten, daß nur alte Tuberkulose und Karzinom zusammen vorkommen. Das gleichzeitige Vorkommen von Leberkrebs und Lungentuberkulose beschrieben Baring (Hölsch. Hannov. Annal., Bd. I, S. 251), Jäger (Klin. Annalen, 1828, S. 62), Nisle (Horn's Archiv, 1829, p. 817); Magenkrebs und Lungentuberkulose: Halla (Prager Vierteljahrsschr., 1846, S. 169) und viele andere Autoren. Vgl. auch Bd. II, S. 105ff.; Bd. III_1, S. 197ff.

fällig wurde, fand die Krasenlehre trotzdem, besonders in Deutschland, viele begeisterte Anhänger.

Rokitansky bekämpfte mit seiner Krasenlehre das Vogel'sche Analogiegesetz; doch behaupteten beide Lehren, von denen jede zahlreiche Anhänger fand, längere Zeit ihren Einfluß.

Als ein Anhänger der Vogelschen Theorie zeigte sich von der französischen Schule besonders Paul Broca[1]). Auch dieser Autor erklärte, daß es soviel Blasteme als Gewebe gäbe, außerdem aber stellte er ein „Blastème traumatique, inflammatoire und cancéreuse" auf.

Erst durch die späteren Virchow'schen Forschungen sahen sich sowohl Vogel als auch Rokitansky veranlaßt, ihre Lehren aufzugeben; trotzdem aber beharrte z. B. Broca[2]) noch im Jahre 1866 auf seiner Blastemtheorie. Das Blastem wird allmählich exhaliert und entwickelt sich nach dem Vogel'schen Analogiegesetz.

Auch bei den Klinikern dieser Epoche spielte das Blastem und seine Entstehung aus dem Blutplasma eine große Rolle.

Seit Johannes Müller beschäftigten sich hauptsächlich die Mikroskopiker in höchst einseitiger Art mit der Krebsfrage. Während in früherer Zeit die bedeutendsten Chirurgen sich der Krebsforschung widmeten, schienen um diese Zeit die chirurgischen Kliniker keine Muße zu finden, auch selbständig als Forscher sich in der Krebspathologie zu betätigen. Sie überließen dieses Feld den Pathologischen Anatomen.

Die Folgen dieser einseitigen Forschungsmethode der Pathologischen Anatomen, welche als Fundamentalprinzip die gleichmäßige Struktur der histologischen Zusammensetzung der gutartigen und bösartigen Tumoren aufstellten, blieben für die praktischen Ärzte und Kliniker nicht aus. Es entstanden wieder neue Irrtümer! Woran sollte man nun erkennen, da das Karzinom keine spezifischen Elementarbestandteile aufwies, ob ein Tumor bösartig wäre oder nicht?

Die klinische Seite war bisher arg vernachlässigt worden. Einer von den wenigen Klinikern, die sich bemühten, den Krebs nicht nur mikroskopisch, sondern auch chemisch und klinisch zu untersuchen, war

Franz Schuh,

Professor der Chirurgie in Wien. In seinem schon oben angeführten Werke aus dem Jahre 1851[3]) definiert er die Pseudoplasmata als organische Neubildungen, welche vorzugsweise durch qualitative Abweichung des Bildungs- und Ernährungsaktes entstehen und wachsen.

Auch Schuh läßt diese Pseudoplasmata aus einem Blastem, welches aus dem Blute entsteht, hervorgehen.

Die Blasteme organisieren sich oder zerfließen, aus dem entstehenden Safte bilden sich die Zellen. Aftergebilde aber entstehen aus einem starren Blastem.

Das Hauptinteresse konzentrierte sich nun auf die chemische und mikroskopische Untersuchung des Blutes, aus dem sich das Blastem ausscheiden sollte.

[1]) 1824—1880, histol. Patholog in Paris. In der gekrönten Preisschrift: Anatomie pathologique du Cancer (1852). Vgl. Mém. de l'Acad. de Méd., 1852, Bd. 16, p. 453. Auch seine Doktordissertation behandelte die Krebsfrage: Quelques propositions sur les Tumeurs dites cancéreuses. Paris 1849. Im Jahre 1856 veröffentlichte Broca ferner: Du Cancer et des Pseudocancers und im Jahre 1866 das S. 118 (Anmerk.) bereits zitierte Hauptwerk über den Krebs.

[2]) l. c. S. 118. [3]) Vgl. S. 118.

Wir haben gesehen, daß man schon in einer früheren Epoche das Blut als die Keimstätte des Krebses ansah, und daß man sogar eine eigene Spezies von Cancer, — den Blutcancer[1]), aufstellte.

Diese Spezies wurde um die Mitte des 19. Jahrhunderts immer noch anerkannt, z. B. von Baron[2]), der den Cancer als ein Produkt des Blutes auffaßte.

Der Blutkrebs erscheint ursprünglich als weißes Pünktchen in der Mitte von koaguliertem Blut in Gefäßen oder in der Mitte des Gewebes. Diese weißen Punkte werden größer, konfluieren und verwandeln sich in einen gelbweißen Kern.

Auch Velpeau[3]) betrachtete als Keimstätte des Krebses einen kleinen Bluterguß in die Gewebe, auf denen sich der Krankheitskeim festsetzt. Es entsteht ein neues Leben, — ein Molekül assoziiert sich mit dem anderen, und so wächst der Cancer.

Eine ganze Reihe von Forschern bemühte sich nun, durch chemische und mikroskopische Untersuchungen des Blutes die primären, pathologischen Veränderungen desselben, die als Ursache der Krebsbildung angesehen werden könnten, herauszufinden.

Außer Andral[4]), Foy[5]), Simon[6]), Krauser[7]) und Gorup[8]), war es besonders Johann Florian Heller[9]), der im Laboratorium von Schuh's Klinik genauere mikroskopische und chemische Blutuntersuchungen vornahm und zu folgenden Ergebnissen kam. Er fand im Blute Krebskranker:

1. Blutkörperchen, die bald subnormal an Größe, bald sehr groß sind, sie bieten nichts Spezifisches.
2. Krebselemente, die er als ovale, granulierte Zellen mit 1—2 Kernen, die größer als die Eiterkörperchen sind, beschreibt.

   Um diese Krebselemente zu erkennen, wurde das von Fibrin befreite Blut nur so lange mit Aq. dest. verdünnt, bis keine Blutkörperchen mehr zu sehen waren, dann ließ man es 24 Stunden lang in der Kälte in einem engen Zylinderglase stehen, und das Sediment wurde wiederholt mit Wasser behandelt.
3. Kristallisiertes Fett, besonders beim Uteruskrebs.

Mikroskopisch fand Heller also nur die sog. Krebselemente als etwas Besonderes.

Bei der chemischen Untersuchung hingegen will Heller gefunden haben:

1. Eine konstante Vermehrung des Fibrins um das 3—4fache (normal kommen, nach Heller, auf 1000 Teile Blut = 3 Teile Fibrin),
2. eine Verminderung der Blutkörperchen,
3. eine Verminderung der festen Stoffe.

Schuh läßt nun aus Blut von einer derartigen Beschaffenheit den Faserstoff sich ausscheiden, aus dem sich dann das Blastem bildet.

Auch Schuh steht auf dem Rokitansky'schen Standpunkt, daß Krebs und Tuberkulose sich ausschließen, beide wären zwar

[1]) Vgl. S. 116 f.
[2]) Mém. de l'Acad. royale de Médecine, 1845.
[3]) l. c. S. 143. [4]) l. c. S. 161.
[5]) Arch. génér. de Méd., 1828, Bd. 17.
[6]) Beiträge zur physiol. und pathol. Chemie, Bd. I, S. 322.
[7]) Disquis. microsc. et chem. de fungo med. Bonn 1846.
[8]) Arch. f. phys. Heilkunde, 1849, S. 722.
[9]) Johann Florian, geboren 1803, gestorben 1871, physiol. Chemiker in Wien. Die Resultate dieser Studien sind angeführt in Schuh's schon zitiertem Werk: Über die Erkenntnis der Pseudoplasmen. Wien 1851. Vgl. auch Heller's Archiv, 1846, Bd. II.

Fibrinosen, aber der Faserstoff beim Krebs wäre in eigenartiger Weise modifiziert.

Noch Henle[1]) sprach von einem „Kontagium" des Krebses, das vielleicht im Blut vorhanden wäre, ohne daß die Chemie es finden könnte.

Der erste Autor, der diese Bluttheorie energisch bekämpfte, war J. Cruveilhier[2]).

Schon im Jahre 1849 stellte er den wichtigen Satz[3]) auf: „le sang extravasé ne s'organise jamais; il a perdu tous des droits à la vitalité; il n'est qu'un corps étranger".

Da nun weder auf pathologisch-anatomischem Wege allgemein anerkannte, spezifische Elementarelemente gefunden wurden, noch die chemische Blutuntersuchung irgendwelche Beweise für das Vorhandensein spezifischer Bestandteile ergab, versuchte man nunmehr die chemischen Bestandteile der sog. Krebsexsudate genauer zu untersuchen, ob sich hierbei vielleicht ein spezifischer Stoff finden ließe.

Schon frühere Forscher hatten sich bemüht, die chemische Natur des Krebses zu erkennen; ich verweise hierbei besonders auf die chemische Untersuchung von Maunoir (S. 87) und Lobstein (S. 102).

Johannes Müller (vgl. S. 130) hatte als Hauptbestandteil des Krebstumors eine eiweißhaltige Masse gefunden; er bezeichnete die Krebstumoren deshalb als eiweißartige Geschwülste. Hingegen fand er keinen Leim, der sonst in normalen Geweben vorhanden ist.

Güterbock[4]) glaubte in einem Käsestoffe, einer Entwicklungsstufe des Proteins, den er als Pyin bezeichnete, den Sündenbock gefunden zu haben.

Bruch und Wiggers[5]) wollten ein phosphorhaltiges Fett für die Krebsbildung verantwortlich machen, und Josef Engel glaubte in dem Krebsin einen spezifischen Krebsstoff gefunden zu haben.

Bruch jedoch hielt alle diese chemischen Bestandteile für nicht spezifischer Natur, da sie auch in anderen Exsudaten vorkommen.

Auch Führer[6]) beschäftigte sich sehr eingehend mit der Chemie dieser Exsudate, welche er mit dem Plasma des Blutes identifizierte, das er für einen an und für sich indifferenten, unter Umständen aber höchst bildsamen Stoff hielt. Die chemischen Bestandteile dieses Exsudats, — Faserstoff, Fette, Salze, Wasser, — erleiden sofort nach der Exsudation eine chemische Umänderung, über deren Natur man allerdings damals nichts Genaueres wußte.

„Wie groß aber auch die Umwandlungsmöglichkeit des primitiven

[1]) Rat. Pathol., Bd. II, S. 817.

[2]) Traité d'Anatomie pathol. générale. 5 Bde. (1849—1864). Paris. Bd. I (1849) 743 S. 8°; Bd. II (1852) 914 S.; Bd. III (1856) 948 S.; Bd. IV (1862) 858 S.; Bd. V (1864) 406 S. Cruveilhier hatte sein Werk ursprünglich in 17, späterhin in 18 Abschnitte eingeteilt und als letzten Abschnitt, den er selbst nicht mehr ganz bearbeitet hat, die Lésions carcinomateuses behandelt. Infolge der langen Erscheinungsdauer der Werkes war vieles, in den ersten Bänden Mitgeteilte, bereits veraltet, auch machte sich in dem letzten Band eine große Unordnung in der Disposition bemerkbar; Cruveilhier wiederholte sich sehr häufig. Vgl. auch S. 107.

[3]) Bd. I, S. 139.

[4]) De pure et granulat. Berol. 1838.

[5]) August Ludwig Heinrich (1803—1880), Pharmakolog in Göttingen. Symbolae ad fungi medull. hist. Göttingen 1833. p. 42. Vgl. auch Mühry und Brande (Holscher's Hannover'sche Annalen, Bd. I, S. 260), Hauser (Österr. med. Jahrbuch, 1841, Bd. 34).

[6]) Deutsche Klinik, 1852, S. 222.

Exsudats sei, aus der normalen Ernährung, sagt Führer, können wir entnehmen, daß es auf gewisser Stufe auch nur in gewisser Richtung sich verändere. Mit dieser Wendung tritt das Plasma auf die Stufe des Blastems, d. h. es wird der Keimsaft eines bestimmten Gewebes."

Das Blastem ist also von vornherein infolge eines besonderen Keimsafts, den man nicht weiter kennt, entweder für normale Gewebe oder für Hypertrophie, Karzinom, Enchondrom usw. qualifiziert.

Führer versuchte nun auf Grund der chemischen Untersuchung der Endprodukte der Tumoren eine Einteilung der Blasteme vorzunehmen. Er unterschied:

1. Ein albuminöses Blastem,
2. ein chondrinöses Blastem,
3. ein glutinöses Blastem.

Jedes dieser Blasteme hat Unterarten, und es gehen so viele Spezies als Gewebsformen aus ihm hervor. Wir finden hier Führer in vollständiger Übereinstimmung mit Vogel.

Führer glaubte auch in der Salpetersäure ein Reagens gefunden zu haben, durch welches man die einzelnen Blasteme voneinander unterscheiden könne.

Die eiweißreichen Blasteme, aus denen sich der Krebs bildet, sollen bei Zusatz von Salpetersäure eine bläuliche Färbung annehmen, welche sich erst nach 6—12 Stunden in ein intensives Gelb verwandelt.

Die Blasteme, aus denen fibröse Geschwülste hervorgehen, reagieren mit einer zuerst schmutzig-bräunlichen Farbe, die auch später in Gelb übergeht.

Die glutinösen Blasteme zeigen gar keine oder nur geringe Reaktion, sie werden nur heller und durchsichtiger.

Die einzelnen Blasteme entstehen durch Perturbationen in dem gewohnten Bildungsprozeß, und es bedarf nur eines leichten Anstoßes, um bald dieses, bald jenes Blastem zur Entwicklung zu bringen.

Führer steht auch auf dem Rokitansky'schen Standpunkt, daß Tuberkel und Karzinom den „Grundbesitz nicht leicht miteinander teilen oder abgeben".

Das Blut und die aus diesem entstehenden Blasteme wurden also allgemein als die Keimstätte des Krebses angesehen[1]).

Wir haben gesehen, wie die meisten Autoren eine Exhalation des Plasmas in Form eines Exsudats als die Ursprungsstätte des Krebsblastems erklärten, während Cruveilhier[2]) dem extravasierten Blut jede Bildungsfähigkeit absprach und die Krebsbildung in die Gefäße, besonders in die Venen verlegte. Die venösen Kapillargefäße wären, nach Cruveilhier's Ansicht, der Ausgangspunkt des Krebses.

Diese Lehre veranlaßte nun B. Langenbeck[3]), den späteren genialen Chirurgen, im Jahre 1840, als er noch Privatdozent in Göttingen war, sich mit diesem sog. Venenkrebse genauer zu beschäftigen[4]).

Zunächst konstatierte er, daß die in den Venen vorgefundene „Krebsmasse", die sog. „matière cancéreuse" aus Fibrinkoagulis, Eiterkörperchen und kleinen Karzinomzellen bestehend, eine sekundäre Erscheinung

[1]) Vgl. S. 118.
[2]) Vgl. S. 165.
[3]) 1810—1887. Später Professor der Chirurgie in Berlin.
[4]) Über die Entstehung des Venenkrebses und die Möglichkeit, Carcinome von Menschen auf Tiere zu übertragen. Schmidt's Jahrb., 1840, Bd. 25, S. 99ff.

wäre, und daß Cruveilhier die Alveolen für erweiterte Gefäße gehalten hätte.

Auch Langenbeck war der Ansicht, daß der Krebsstoff im Blut erzeugt wird und innerhalb des Organismus sich zu Krebszellen entwickelt; wenn diese nun durch ein zu großes Volumen ein Kapillarrohr verstopfen, dann entwickelt sich eine Geschwulst.

In den Krebszellen fand Langenbeck granulöse Massen, die aus den Zellen auch ausfallen können und kleiner als die Kerne sind.

Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen Langenbeck's war aber die Entdeckung, die er als erster wohl gemacht hat, daß die einzelnen, isolierten Krebszellen eine auffallende Lebensfähigkeit zeigten, und fortgeschwemmt, imstande sind, weiter zu wuchern und Geschwülste zu erzeugen, und zwar den sog. karzinomatösen Tuberkel (Metastasen)!

Seit dem verunglückten Tierexperiment Peyrilhe's[1]) haben wohl noch einige Autoren das Experiment zur Erforschung der Krebsnatur angewendet, aber stets mit negativem Erfolg.

Schon Zacutus Lusitanus[2]) hatte für die kontagiöse Natur des Krebses Beispiele angeführt und den Vapor der Krebsjauche dafür verantwortlich gemacht. Späterhin spritzten Alibert (1806)[3]) und Dupuytren (1817)[4]) Krebsjauche in die Blutbahnen der Tiere ein, aber ohne Erfolg; es entstand nur eine Entzündung oder ein Furunkel.

Langenbeck nun injizierte, nicht wie es bisher geschah, Krebsjauche, sondern frischen Krebssaft in die Art. femoralis eines Hundes und konnte zwei Monate später, nach Tötung des Tieres, Krebsknoten in den Lungen desselben nachweisen.

Denselben Versuch wiederholte Follin[5]) im Jahre 1848. (Einspritzung von frischen Krebsmassen in die Jugularvene eines Hundes. Schon nach 14 Tagen (?) fand er Krebsknoten in Lunge, Leber usw.)

Auch Velpeau[6]), welcher mit aller Vorsicht in die Venen von Hunden frische Krebsteile injizierte, fand in der Herzwandung kleine Tumoren mit Krebszellen („petites tumeurs du volume d'un pois, d'un haricot, d'une tête d'épingle usw.“).

Velpeau suchte den Grund für die negativen Impfresultate darin, daß die Krebsmaterie, sobald sie detachiert wäre, abgestorben sei.

Diese mit Erfolg ausgeführten Versuche gaben Veranlassung zur Aufstellung der sog. Parasitentheorie, einer Theorie, welche viel Verlockendes für sich hatte, weil sie am einfachsten das Problem der Krebsätiologie zu erklären schien.

Es wurden die Krebszellen als selbständige Organismen, oder wie Klencke[7]) aussprach, als halbindividuelle Zellen angesehen, die die Fähigkeit hätten, in das Innere des lebenden Organismus gebracht, sich dort weiter zu entwickeln und Krebsgeschwülste zu bilden.

[1]) Vgl. S. 67.
[2]) Vgl. S. 53.
[3]) Im Hôpital St. Louis ließen sich Alibert und Biett selbst, und unter Leitung von Alibert und Robert viele Mediziner Krebsjauche einimpfen, aber mit negativem Erfolg. Vgl. Alibert: Maladies des peaux. Paris 1806, p. 118.
[4]) Vgl. S. 95.
[5]) Traité de pathologie externe. Paris 1861, Bd. I, p. 303. Vgl. auch Lebert: Malad. cancér, p. 136 und Virchow's Arch., Bd. 40, S. 538.
[6]) Traité des maladies du Sein. Paris 1854, p. 544. Vgl. auch l. c. S. 118.
[7]) Untersuchungen und Erfahrungen, Bd. I, S. 121.

Vogel[1]) nun hatte gegen diese Theorie Bedenken. Selbst vorausgesetzt, daß es sich bei dem Langenbeck'schen Versuch wirklich um Krebs gehandelt hätte, so fragt es sich doch: Wie kann unter gewöhnlichen Verhältnissen die Krebszelle in den Organismus gelangen? Denn selbst angenommen, daß die Krebszellen in die Luft gelangen und sich auf die äußere Körperoberfläche eines Individuums ablagern, so ist es doch unerklärlich, wie sie bei intakter Haut in das Parenchym gelangen können, und ferner müßte der Nachweis geführt werden, daß die Krebszellen auch außerhalb des Organismus lebensfähig bleiben und durch äußere Einflüsse nicht abgetötet werden.

Klencke wollte dies nun beobachtet haben, aber nach Vogel's Untersuchungen und Experimenten konnte diese Behauptung nicht bestätigt werden; denn Einspritzungen von Krebszellen aus einem Tumor, 30 Stunden nach dem Tode des Patienten, in die Jugularvene eines Hundes, hatten keinen Erfolg.

Diese Experimente führten auch gleichzeitig dazu, die schon längst beobachtete Tatsache der sekundären Krebsablagerung zu erforschen.

Für Vogel handelte es sich hauptsächlich darum, zu erklären, — selbst angenommen, daß die Krebszelle durch Verschleppung an einen anderen Ort hingelangt, woher die Fasern an der sekundären Ablagerungsstätte stammen, da doch die Zelle nicht imstande wäre, Fasern zu produzieren.

Rätselhaft war auch für alle Krebsforscher bisher die Tatsache geblieben, wie die Entstehung sekundärer Krebsknoten, fern von dem primären Sitz des Krebses, und durch gesundes Gewebe voneinander getrennt, zu erklären wäre.

Man hatte bis dahin zwischen primären und sekundären Krebsen keinen Unterschied gemacht; die im Körper aufgefundenen multiplen Tumoren hatte man als Ausdruck einer allgemeinen Diathese aufgefaßt.

Allgemein wird Victor von Bruns[2]) als der erste Autor erwähnt, der im Jahre 1847 eine sekundäre Krebsablagerung im Oberschenkel bei einem Karzinom des Unterschenkels beschrieb, doch hatte, wie wir gesehen haben, schon vor ihm Récamier[3]) derartige sekundäre Krebsablagerungen bei Sektionen gefunden und direkt als Metastasen bezeichnet.

„On voit", sagt Récamier, „s'essayer en quelque sorte à diverses reprises et sur differens organes, avant de dévorer ses victimes."

Er erklärt diese Erscheinung als einen Prozeß, der durch den sog. „Consensus nerveux" zustande käme. Die Nerven also, die die einzelnen Organe miteinander verbinden, werden durch eine Art Fernwirkung veranlaßt, ähnliche Tumoren an entfernteren Orten hervorzurufen, ähnlich wie z. B. durch ein Blasenpflaster auf dem Bauch, auch Blasen an einer anderen Stelle entstehen können (vgl. auch die Erklärung von Bégin, S. 105).

Der erste Autor nun, der diese sekundären Ablagerungen als metastatische bezeichnete und genauer untersuchte, war Cruveilhier.

Zum Zustandekommen der Pyämie nahm man damals allgemein eine Gefäßentzündung als notwendig an; nachdem man von der Ansicht, daß die Eitermasse von außen in die Venen eindringe, zurückgekommen

[1]) Pathol. Anat., Bd. I, S. 275.
[2]) Geboren 1812, gestorben 1883, Chirurg in Tübingen (Handbuch der praktischen Chirurgie. Tübingen 1854, II, 509).
[3]) Vgl. l. c. S. 105. Bd. I, S. 198.

war, kehrte man zu der von John Hunter begründeten Lehre von der Phlebitis zurück.

Die irrige Lehre, daß der Eiter von der Gefäßwand sezerniert würde, beseitigte zuerst Cruveilhier, der nachwies, daß im Beginn jeder sog. Phlebitis oder Arteriitis ein Blutgerinnsel innerhalb des Gefäßes gebildet wird, und Cruveilhier schloß daraus, daß jede Entzündung in einer Blutgerinnung bestehe. Auch in den Kapillaren kann, nach Cruveilhier, ein derartiger Entzündungsprozeß entstehen, den er mit Kapillarphlebitis bezeichnete, und die der Stase der deutschen Autoren entsprach.

In dieses Kapillarvenensystem hatte Cruveilhier nun auch die Ursprungsstätte des Krebses verlegt (vgl. S. 109)[1].

Metastase und Kapillarphlebitis waren damals identische Begriffe.

So beschreibt z. B. auch Rokitansky[2]) die metastatischen Vorgänge beim Karzinom, die nur bei dem höchsten Grade der Krebskrase vorkommen, als die Folge einer Infektion, durch Aufnahme von Krebsblastem oder Krebszellen selbst, in die Lymph- und Blutgefäße folgendermaßen: „Das Blastem gelangt theils durch Imbibition, theils wird es ohne oder zugleich mit der Krebszelle in offene Lymph- oder Blutgefäße aus dem ulzerierenden Aftergebilde aufgenommen, oder aber es gelangt in die Blutmasse, indem der Krebs von außen her in das Lumen hineinwuchert. Derlei Infektionen veranlassen an Ort und Stelle oder aber entfernt von diesen, in großen Gefäßen sowohl, wie ganz besonders in der Kapillarität, Gerinnungen des Blutes in Form von Ablagerung sog. Metastasen (Kapillarphlebitis) krebsiger Natur."

Vogel[3]) konnte eine Erklärung für diesen Vorgang nicht geben. Er vermutete, daß die „Krebsdisposition" imstande wäre, an mehreren Orten zugleich oder nacheinander Geschwülste hervorzurufen, aber er gesteht selbst zu, daß er nur Vermutungen ausspreche.

Die Beobachtungen über sekundäre Ablagerungen häuften sich nun.

Schraut[4]) beschrieb eine Metastase des rechten Beins bei einem Blasenkarzinom, Virchow[5]) eine metastatische Affektion des Myokards bei Rektumkarzinom mit Metastasen im Omentum.

Derartige Beobachtungen wurden nun auch von vielen anderen Autoren gemacht. Aber, wie diese Metastasen zustande kämen, darüber herrschten viele Kontroversen.

Wir haben schon vorhin erörtert, welche Erklärung Récamier für diesen Vorgang gegeben hat. Johannes Müller glaubte, daß sog. Keimkörner im Blut als fein verteilte Masse kreisen, an geeigneter Stelle niedergeschlagen werden und dort ähnliche Tumoren hervorrufen.

Dieser sog. Müller'schen Germinationstheorie trat nun Virchow entgegen. Er nahm an[6]), daß in dem Maße, als ein örtlicher Prozeß sich intensiver gestaltet und seine Beziehungen zu der Gesamtökonomie zahlreicher und mannigfaltiger werden, er um so mehr selbst auf entfernte Vorgänge erregend und bestimmend einwirke, daß also eine unmittelbare

[1]) Vgl. auch Günsburg: (Studien zur spez. Pathol., Bd. I, S. 217, Leipzig 1845—48), der die Entstehung des Markschwamms aus einem Blutgerinnsel in den Kapillaren annahm.

[2]) Handbuch der allg. Pathologie, 1846, Bd. I, S. 343.

[3]) Pathol. Anat., Bd. I, S. 272.

[4]) Zeitschr. f. rat. Med., 1854, Bd. V, p. 133.

[5]) Verh. d. Würzb. med. Ges., Bd. I, p. 108.

[6]) Verh. d. phys. med. Ges. z. Würzburg, Bd. I, 1851.

Leitung durch Gefäße und Nerven zum Zustandekommen einer Metastase nicht nötig sei.

Diese Virchow'sche Erklärung beruht also auf demselben Prinzip wie die Récamier'sche, — also auf einer Art Fernwirkung oder Sympathie. Hatte man doch seinerzeit das gleichzeitige Vorkommen von Uterus- und Mammakrebs als sympathische Krebse bezeichnet (Hodgkin, Rust[1]). Lisfranc[2]) u. a.).

Weder die Müller'sche Keimtheorie, noch die Récamier-Virchow'sche Fernwirkungstheorie, konnten aber das Dunkel aufhellen, welches über diese metastatischen Prozesse gelagert war.

Da schienen die Langenbeck'schen Experimente endlich einen Fingerzeig zu geben, auf welche Art solche metastatischen Prozesse zustande kommen könnten.

Vogel[3]) hielt diese Art der Ausbreitung nicht für unwahrscheinlich. Es können nämlich Krebszellen in die durch die Erweichung des Krebses geöffneten Venen und Lymphgefäße eindringen, mit dem Inhalt derselben weiter geführt werden und in den Kreislauf gelangen; sie bleiben dann aber wegen ihrer Größe in den kleinen Kapillargefäßen stecken, entwickeln sich dort weiter und können so zu sekundären Krebsgeschwülsten Veranlassung geben.

Die Bedenken jedoch, die Vogel gegen diese Erklärung der Langenbeck'schen Experimente hatte, haben wir schon oben (S. 168) angeführt.

Schon vor dem Langenbeck'schen Versuch hatte ein französischer Forscher, Parent Duchatelet[4]), eine Erklärung für den metastatischen Prozess, von dem er einen Fall (Gehirn- und Mammakrebs) veröffentlichte, zu geben versucht und die Metastase (Duchatelet gebrauchte direkt diese Bezeichnung) als eine Aufsaugung des Krebses und Ablagerung an einer anderen Stelle, aufgefaßt.

Bégin[5]) hatte diese Erklärung als eine Hypothese bezeichnet. Eine wichtige Entdeckung machte jedoch Schröder v. d. Kolk[6]) im Jahre 1853, die geeignet war, eine Aufklärung über den metastatischen Prozeß zu geben. Er fand nämlich Krebszellen in anscheinend gesundem Gewebe, weit entfernt von dem Primärtumor, und riet, auf Grund dieses Befundes weit im Gesunden zu operieren. Doch blieb diese vereinzelte Beobachtung damals unbeachtet.

Die Langenbeck'schen Versuche hatten auch Veranlassung gegeben, nunmehr die Kontagiosität des Krebses als eine unumstößliche Tatsache hinzustellen. Doch war Bruch einer der ersten Autoren, der sich gegen diesen angeblichen Beweis erklärte, indem er den Langenbeck'schen Versuch als eine Transplantation von Krebszellen, aber nicht als eine Impfung bezeichnete.

Velpeau[7]) z. B. sprach schon von einer Kontaktinfektion der Vagina bei Karzinom der Cervix uteri. Wir werden auf dieses Thema noch späterhin zurückkommen.

[1]) Rust's Chirurgie, Bd. III, S. 556.
[2]) Vorles. über Krankh. des Uterus. Deutsch von Behrend. Leipzig 1839.
[3]) l. c. S. 158.
[4]) Zitiert bei Récamier l. c. (S. 105) Bd. II, p. 103.
[5]) Vgl. S. 101.
[6]) Jacob Ludwig Conrad (1797—1862), Anatom in Holland. Entdecker der elastischen Fasern im Sputum der Phthisiker: Über Bildung und Verbreitung von Krebszellen im Umkreis von Krebs und Einfluß dieses Umstandes auf eine vorzunehmende Operation. In Nederl. Lancet. Sept. 1853.
[7]) l. c. (S. 113) p. 541.

Die Aufklärung des Problems des metastatischen Prozesses war also trotz aller Bemühungen bisher nicht gelungen und blieb erst einer späteren Zeitepoche vorbehalten. (Vgl. über die weitere Entwicklung der Metastasenlehre Bd. II. S. 356ff.)

Nichtsdestoweniger beschäftigte man sich eifrig weiter mit dem Studium des Wachstums des Krebses an Ort und Stelle und der Art seiner Ausdehnung auf die Nachbarschaft.

In der vormikroskopischen Zeit nahm man an, daß der Krebs durch Assimilation der Gewebe, selbst der Knochen, wachse; auf welche Weise dies geschieht, darüber konnte man sich natürlich keine Vorstellung machen.

Schon im Jahre 1836 erklärte z. B. Godelle[1]) den Krebs für einen organisierten, aber formlosen Körper, der sich anfangs ohne Einheit des Planes zu entwickeln scheint, dem diejenigen Teile, in deren Schoß er abgelagert worden ist, und an denen er als Parasit adhäriert, gewissermaßen untertänig sind. Von diesen Teilen zehrt der Parasit, später aber verwendet er deren Substanz und ernährende Elemente zu seinem Nutzen, bildet daraus besondere Gewebe, Gefäße oder Nerven. Er befällt deshalb hauptsächlich die der Ernährung und Reproduktion gewidmeten Organe, besonders solche, die Öffnungen haben.

Man stellte sich also den Krebs als einen dem Organismus fremden Parasiten vor, der sich hauptsächlich an reichlich ernährten Organen ansiedelt, wo er auch auf seine Kosten kommt, und nicht zufrieden mit dieser Gastfreundschaft, frißt er die ihn ernährenden Organe vollständig auf. Eine solche Anschauung fand man damals nicht nur allgemein bei den praktischen Ärzten verbreitet, sondern auch noch am Ende der 40er Jahre in den gangbarsten, deutschen Handbüchern ausgesprochen.

Vogel[2]) glaubte, daß das Wachstum des Krebses dadurch stattfinde, daß durch eine gewisse Reizung auf die Umgebung ein hyperämisches Exsudat entsteht, welches wiederum in Krebsmasse umgewandelt wird; deshalb wird der Krebs auch nicht, wie beim Tuberkel, infolge einer Eiterung vom gesunden Gewebe durch eine Demarkationslinie abgegrenzt, sondern wuchert immer weiter. Diese Beobachtungen stützten sich jedoch nur auf grob makroskopische Betrachtungen. Mit Hilfe der histologischen Methode suchte man nun den Vorgang des lokalen Wachstums genauer zu erforschen.

Daß eine Vermehrung der Zellen beim lokalen Wachstum stattfindet, darüber waren sich die Histologen einig, aber wie dieser Prozeß vor sich geht, darüber herrschten verschiedene Meinungen.

Einige Autoren, wie z. B. Virchow[3]), behaupteten, daß die Vermehrung der Zellen durch endogene Zellbildung stattfindet. Vogel[4]) jedoch glaubte auf Grund seines Analogiegesetzes, daß, sowohl die zelligen Gebilde des Krebses, als auch die Fasern desselben, die in ihrer Umgebung befindliche Ernährungsflüssigkeit veranlassen, zu Gebilden sich anzuschließen, die ihnen ähnlich sind. Die endogene Zellvermehrung hält er nur für einen unwesentlichen Vermehrungsvorgang.

Diese Art des Wachstums des Krebses durch Intussuszeption und Juxtapposition war allgemeine Ansicht der Ärzte. Die Richtung des

[1]) Revue méd., Mai-Juni 1836.
[2]) Path. Anat., Bd. I, p. 271.
[3]) Virchow's Arch., 1851, Bd. III, S. 197.
[4]) Pathol. Anat., Bd. I, 270.

Wachsens wurde von der Struktur der Gewebe abhängig gemacht; je mehr Fasern im Krebse vorhanden sind, um so langsamer sei das Wachstum, je mehr Zellen, um so schneller. Das Bindegewebe wurde als Ausbreitungsweg angesehen, da Knorpel, Epidermis, Knochen und besonders Arterien und Nerven als Faktoren bezeichnet wurden, die dem Krebs einen großen Widerstand leisteten. Der Übergang auf andere Organe fand nach Ansicht der Ärzte aus dieser Epoche nur auf dem Weg der Entzündung oder des Kontaktes statt.

Lebert stellte folgende Etappen des lokalen Krebswachstums auf und glaubte den Ausbreitungsweg des Krebswachstums nicht in das Bindegewebe, sondern in die Lymphgefäße verlegen zu müssen:

1. Exsudation des Blastems,
2. Wachstum durch Vaskularisation und eigene Ernährung,
3. Störung der Ernährung (Erweichung).

Nr. 2 findet nun auf folgende Weise statt:

a) Substitution de proche en proche.
b) Propagation par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques (par irradiation!).

Das Eindringen der infizierenden Krebsmasse in die Lymphgefäße erfolgt:

1. per diabrosin (Zerfall der Gefäße),
2. per endosmosin.
3. durch Erosion der kleinen Venen.

Auch Bruch hielt die Lymphgefäße für die Ausbreitungswege des Krebses, obwohl er neugebildete Lymphgefäße in den Krebstumoren nie gefunden haben will.

In den Lymphgefäßen und im Ductus thoracicus haben nämlich Bruch, Carswell, Rokitansky u. a. Krebssaft gefunden. Bei dieser Gelegenheit machte Bruch auf die schon von Joh. Friedrich Meckel[1]) beobachtete rückläufige Erkrankung der Lymphgefäße aufmerksam, eine Erkrankung, die nicht nach dem Herzen zu, sondern nach abwärts, dem Lymphstrom entgegen, stattfindet.

Späterhin bemühte man sich, den feineren Vorgang der Zellvermehrung beim Krebse kennen zu lernen, und August Förster[2]) stellte den Beginn und das Wachstum des Krebses folgendermaßen dar: Zuerst erscheinen kleinere und größere Haufen von Kernen zwischen den Faserbündeln der Muskularis. Die Kerne zeigen oft Spuren von Teilung und wachsen durch Zunahme ihres Inhalts. Aus dem einfachen Kern werden allmählich kolloidhaltige Körper, die Förster als Kernblasen bezeichnete, mit zarter Wandung und homogenem, glänzenden Inhalt.

Die Kernblasen drängen nun die Fasergewebe auseinander und bilden Maschen. In dem halbmondförmigen Inhalt zeigt sich ein glänzender Kern, der allmählich granuliert wird. Späterhin erfolgt dann kolloide Umwandlung der Kerne und des Zellinhalts.

Aber auch den anderen spezifischen Bestandteilen des Krebses, nämlich dem Krebssaft und dem Stroma, wurde späterhin ein Einfluß auf das Wachstum des Krebses zugeschrieben.

Nach E. Wagner[3]) entstehen neben und zwischen den schon vor-

[1]) (1781—1833. Anatom in Halle.) Pathol. Anat., Leipzig 1812—1818, 3 Bände, II, 301/341.
[2]) l. c. S. 148.
[3]) Ernst Leberecht (1829—88), innerer Kliniker in Leipzig, im Arch. f. phys. Heilkunde, 1857, p. 153.

handenen Alveolen, mitten im Stroma oder in der Kapsel des Krebses, aus den Bindegewebskörpern beider Teile neue Alveolen dadurch, daß die Bindegewebskörperchen länger und breiter werden und in Zusammenhang miteinander treten.

Bisher haben wir die Rolle, die das Bindegewebe, die Lymphgefäße, die Zellen, der Krebssaft und das Stroma bei dem Wachstum des Krebses spielen, erörtert.

Eine wichtige Frage war noch die: Welchen Einfluß haben die Blutgefäße auf das Wachstum, und auf welche Weise entstehen sie in dem Tumor?

Diese Frage spielte in der Pathologie des Krebses, wie wir schon wiederholt gesehen haben, eine große Rolle.

Von vielen Autoren wurde überhaupt bestritten, daß der Krebs eigene Blutgefäße besitze. Selbst Vogel[1]) noch behauptete, daß die wenigsten Krebse neugebildete Gefäße hätten; nur der Blutschwamm (Fungus haematodes) weise solche auf.

Andere Autoren wiederum, wie z. B. Gluge[2]), glaubten, daß die Neubildungen durch Verlängerung und Hereinwachsen der alten Gefäße in das neue Gewebe entstünden.

Dann wiederum nahm man an, daß in dem Krebstumor nur Arterien vorhanden wären, weil man nur von den Arterien aus die Krebse injizieren konnte[3]), während Cruveilhier[4]) nur Venen im Krebse konstatiert haben wollte.

Erst Johannes Müller[5]) behauptete, daß überall, wo Arterien sind, auch Venen sein müssen; dieser Ansicht waren auch Robin, Lebert, Gerlach und viele andere Autoren, so daß man endlich am Ende der Blastemperiode zu der Überzeugung kam, daß der Krebs, sowohl neugebildete Arterien, als auch Venen besäße.

Auch die Art, wie diese neuen Gefäße sich bilden, suchte man durch mikroskopische Erforschung zu ergründen.

Hodes[6]) behauptete, daß aus dem mit Körnchen geschwängerten, karzinomatösen Saft sich Zellen bilden, die sich zu Fasern entwickeln. Saft und Zelle werden dann von einer Hohlfaser eingeschlossen, und so entsteht ein Gefäßnetz, das selbständig ist.

Wissenschaftlich stellte jedoch Bruch die Entstehung dieser neuen Blutgefäße im Krebstumor folgendermaßen dar. Nach Bruch bilden sich, wie beim Embryo, mit den Organen auch neue Gefäße; aber die in der Krebsgeschwulst gebildeten Gefäße unterscheiden sich wesentlich von denen im normalen Gewebe, da in letzterem Falle die Gefäße mehrhäutig wären.

Zuerst also bilden sich, nach Bruch, Blutrinnen. Die Bildung der Gefäßwände erfolgt nun nach dem Henle'schen Faserbildungsgesetz; die Kerne ordnen sich der Länge nach an, und das Blastem zerfällt in Fasern. Die jüngsten Partien der Geschwulst sind daher am blutreichsten. Die neuen Gefäße treten mit den alten in Verbindung und bilden ein Kollateralsystem (Carswell).

Wir haben bisher die Ansichten, die über die Entstehung, Struktur,

[1]) Allg. Pathol., Bd. I, S. 263.
[2]) Atlas, Lief. I, S. 4. (Vgl. auch S. 140 Anm.)
[3]) Vgl. Schröder v. d. Kolk: Specim. anat. pathol. de vasis novis pseudomembranarum. Rheno-Traject. 1842, p. 33.
[4]) Vgl. S. 129. [5]) ibidem.
[6]) Zeitschr. f. rat. Med. von Henle und Pfeufer, Bd. I, H. I, 1842.

Veränderung und Wachstum des Krebses unter der Herrschaft der Blastemtheorie vorherrschend waren, erörtert, und müssen hier noch einen ätiologischen Faktor, der auch von jeher die Gemüter aller Krebsforscher beschäftigt hat, in den Kreis unserer Betrachtung ziehen, nämlich, ob der Krebs ein lokales Übel sei, oder durch eine allgemeine Diathese bedingt wird.

Wir haben im Laufe unserer Abhandlung gesehen, wie Jahrhunderte lang der Krebs als eine Allgemeinerkrankung aufgefaßt wurde, auf Grund der Beobachtungen, die man in bezug auf Rezidive und sekundäre Erkrankungen gemacht hatte.

Man glaubte diese beiden Erscheinungen nur durch die Annahme einer Allgemeinerkrankung erklären zu können.

Worin diese Diathese bestand, in welchen Gewebssäften oder Organteilen dieselbe ihren Sitz hatte, darüber forschte man nicht weiter; man fand sich mit allgemeinen Hypothesen ab. Die Atra bilis, die plastische Lymphe usw. waren feststehende Begriffe, die man als gegeben betrachtete, und über deren Wesen man weiter keine Betrachtungen anstellte.

Peyrilhe[1]) war, wie wir gesehen haben, der erste Autor, der behauptete, daß der Krebs im Beginn lokaler Natur sei, und erst späterhin zu einer Allgemeinerkrankung führe.

Aber diese lokale Theorie der Krebserkrankung fand nicht viele Anhänger. Lobstein, Bayle, Cayol[2]) waren Verteidiger der Diathesenlehre, während Broussais und seine Schüler, besonders Bégin[3]), wiederum die Theorie von Peyrilhe anerkannten. A. Richerand, gleichfalls ein Anhänger von Broussais, erklärte aber die Diathese erst für eine Folge der Resorption von Materie in die Körpersäfte (Nosographie chirurg. 4. Éd., Paris 1815, T. 1, p. 386).

Immer drehte es sich hierbei um die Frage: „Wie sind die Rezidive anders zu erklären, als durch eine Diathese?"

Schon an der angeführten Stelle gab Bégin Erklärungen dafür ab, wie das Rezidiv auch ohne Diathesenlehre möglich wäre, wie besonders durch das Zurückbleiben von Krebskeimen nach nicht vollständig gelungener Operation, ein Rezidiv zu erklären wäre, aber trotzdem finden wir noch lange Zeit nachher, bis spät ins 19. Jahrhundert hinein, Verteidiger der Diathesenlehre, wie Lebert, Broca und viele andere Autoren, besonders aus der Wiener Schule, die als Anhänger der Krasenlehre eine allgemeine Diathese bei der Krebskrankheit als unbedingt nötig voraussetzten.

Die Anhänger der Diathesenlehre nahmen von vornherein eine Allgemeininfektion des Körpers an und glaubten, daß der Tumor nur die lokale Erscheinung einer Allgemeininfektion wäre, etwa wie der Schanker für Lues und der Tuberkel für Tuberkulose.

So erklärte z. B. Delpech (vgl. S. 95), daß „tout cancer est le symptôme d'une Diathèse sui generis", und etwa 34 Jahre später, im Jahre 1850, schildert J. Simon[4]) die Krebsgeschwulst als „unter dem Drucke einer konstitutionellen Notwendigkeit erwachsen, und den Krebs selbst als eine Vorrichtung zur Ausscheidung der Krebsmaterie".

Die Folge dieser Ansichten war selbstverständlich die trostlose Prognose und die Hoffnungslosigkeit einer radikalen Heilung, die Lebert zu dem Ausspruch verleitete:

[1]) Vgl. S. 66. [2]) Vgl. S. 96. [3]) Vgl. S. 105.
[4]) Lectures on general anatomy. (Lancet, Juli 1850.)

„Le Cancer est un vice humoral diathésique inconnu dans sa nature héréditaire et incurable. Le Cancer récidive à peu près constamment.“

P. J. S. Téallier[1]) nahm eine vermittelnde Stellung ein zwischen der lokalen und der Diathesentheorie und glaubte annehmen zu müssen, daß jeder Krebserkrankung eine Prädisposition zugrunde liege, unter welchem Begriff er eine Reihe von Faktoren zusammenfaßte, wie z. B. die Erblichkeit, Menstruationsanomalien, Müßiggang, Hautausschläge usw. In derselben Arbeit erklärte er auch, daß die Kachexie bei der Krebskrankheit durch Aufsaugung von Krebsjauche durch die Blutadern entstehe.

Die Kachexie wurde oft mit der Diathese und die Prädisposition mit der Infektion verwechselt, wie z. B. von Robert[2]) u. a.

Die Anhänger der lokalen Theorie stellten folgendes Schema auf: Lokales Entstehen, Wachstum, Generalisation und Kachexie, die das Endstadium der Infektion darstellt.

Johannes Müller vertrat im allgemeinen auch die Ansicht, daß der Krebs eine Allgemeinerkrankung wäre, gab aber, gestützt auf einzelne Berichte von radikalen Heilungen, zu, daß bisweilen auch eine lokale Entstehung möglich wäre.

Man bemühte sich vergeblich, die Geheimnisse dieser Diathese zu erforschen. Gluge z. B. glaubte, daß der Krebs als Ausscheidungsprodukt oder als chemische Veränderung der Proteinstoffe aufzufassen wäre.

Wie wir gesehen haben, hatte man das Blut chemisch und mikroskopisch auf spezifische Bestandteile untersucht, um die Ursache der Diathese, die zur Ausscheidung des Krebsblastems Veranlassung gibt, kennen zu lernen. Welches Resultat diese Untersuchungen ergaben, haben wir vorhin schon erwähnt.

Ein entschiedener Gegner der Diathesenlehre war Velpeau[3]); denn durch diese Lehre würde nicht erklärt, weshalb der Krebs sich besonders an solchen Stellen ansiedle, die viel mechanischen Einflüssen ausgesetzt wären. Velpeau kann weder für die Diathese, noch für die lokale Entstehung des Krebses eine Erklärung geben. „Der Krebs ist von vornherein etwas Apartes, selbst wenn er nur stecknadelkopfgroß ist.“

Auch Vogel stand vor einem Rätsel. Bruch hielt die Rezidive nicht für den Ausdruck einer Diathese, da er auch bei Polypen nach der Operation Rezidive hat entstehen sehen; er erklärt, ebenso wie Bégin, die Rezidivierung nach Krebsoperation dadurch, daß Rudimente zurückbleiben, ferner bestehe eine Stase der Kapillaren, die die Ursache der Krebsentstehung bilde.

Mit welchen Beweismitteln Rezidive resp. Metastasen als Ausdruck einer Diathese hingestellt wurden, ersieht man z. B. auch aus einer Dissertation von Carl Hassenstein[4]). Bei einer jungen Frau entsteht ein Jahr nach Exstirpation eines Mammakrebses ein Leberkarzinom. Die Narbe an der Mamma war fest, — es konnte also eine Resorption durch das Blut nicht stattfinden, — folglich, handelt es sich nach dem Autor um eine konstitutionelle Krankheit.

---

[1]) In seiner von der Lyoner Fakultät (derselben Fakultät, die auch die Arbeit von Peyrilhe 1773 mit einem Preise bedachte) preisgekrönten Arbeit: Du Cancer de la matrice, de ses causes, de son diagnostic et de son traitement. Paris 1836. (J. B. Baillère.)

[2]) Robert: L'art de prévenir le Cancer du sein. 1812.

[3]) l. c. S. 143.

[4]) Das Carcinom und seine Behandlung. I.-D. Würzburg 1851. (32 S.)

Wir werden auf diese Diathesentheorie noch späterhin zurückkommen. (Vgl. auch Bd. II, S. 80ff.) Eine Übersicht und Schilderung der Diathesenlehre aus dieser Zeitepoche, allerdings nur soweit sie französische Forscher betrifft, gab Professor Giov. Gandolfi[1]).

Die Einteilung der Geschwülste.

Gutartige und bösartige Geschwülste. Die verschiedenen Formen des Krebses zur Zeit der Blastemtheorie. Aussonderung alter bisheriger Abarten. Aufstellung neuer Gruppen. Chemische Untersuchung derselben.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung gesehen, daß die alte Medizin nur den Zirrhus (legitimus und illegitimus) und den Cancer (occultus und apertus) kannte. Wir haben ferner darauf hingewiesen, daß Astruc (1761)[2]) zuerst die Zysten von den Krebsen absonderte; dann wurde im Jahre 1775 von Pott[3]) der Schornsteinfegerkrebs „chimney-sweeper" als Abart des Krebses aufgestellt.

Im Jahre 1800 veröffentlichte Hey[4]) seine Arbeit über den Fungus, und 1804 beschrieb Laënnec[5]) als weichen Krebs das Enzephaloid. Im Jahre 1812 stellten Bayle und Cayol[6]) die „Ulcères cancéreux" und den „Cancer mélanique" als besondere Abart des Krebses auf. Im Jahre 1816 hatte Otto den Gallertkrebs als eine Form des Zirrhus erkannt (S. 113), dann schied Cruveilhier[7]) im Jahre 1827 den Kolloidcancer vom Krebs, weil er keinen Krebssaft enthielt, Astley Cooper[8]) (1830) trennte Knochen-, Knorpel-, tuberkulöse und syphilitische Geschwüre vom Krebs.

Vor Beginn der histologischen Periode betrachtete man noch den Blut- und Pigmentkrebs als besondere Varietäten des Krebses[9]), und englische und französische Forscher stellten viele Formen des Krebses auf Grund grob anatomischer Merkmale auf. So sprach man von einem Chondroid (Récamier), Nephroid, Apinoid (Engländer, vgl. S. 156), Pancreatic Sarcoma (Abernethy), Cancer napiforme (Récamier), Tissu lardacé, — Varietäten, die man in Deutschland weiter nicht anerkannte. So teilte z. B. auf Grund derartiger äußerer Merkmale auch Robert Carswell[10]) die Afterprodukte ein in: Carcinoma, Pyonoma (Eitergeschwulst), Tyroma (Käse = Tuberkel), Melanoma und Lithoma.

Als man dann mit Hilfe des Mikroskops den feineren Bau der Geschwülste kennen lernte, glaubte Johannes Müller[11]) beim Karzinom histologisch mehrere Formen unterscheiden zu können, nämlich das Carcinoma reticulare, alveolare, melanodes und medullare.

Dann trennte Lebert[12]) das Kankroid vom Krebs, weil es die spezifische Zelle nicht enthielt, und Hannover[13]) aus dem gleichen Grund das Epithelioma.

Eine wissenschaftliche Trennung der Geschwülste überhaupt, und zwar in zwei Gruppen, hatte, wie wir gesehen haben, zuerst Laënnec[14]) (1804)

[1]) Sulla genesi e cura dello scirro e del cancro (Opera premiata). Milano 1845. Vgl. auch O. Baring (Holscher's Hannover'sche Annalen, Bd. II, S. 204); Henoch (Casper's Wochenschrift, 1849, S. 38), Walshe l. c. S. 152.

[2]) Vgl. S. 63. [3]) Vgl. S. 99. [4]) Vgl. S. 84.
[5]) Vgl. S. 93. [6]) Vgl. S. 96. [7]) Vgl. S. 103.
[8]) Vgl. S. 89. [9]) l. c. S. 116. [10]) l. c. S. 149.
[11]) Vgl. S. 129. [12]) S. 135. [13]) S. 137. [14]) S. 93.

vorgenommen[1]). Auf Grund der Bichat'schen Gewebelehre teilte er die Geschwülste in homologe und heterologe ein. Wir haben an dieser Stelle auch auseinandergesetzt, was Laënnec unter homologen und heterologen Tumoren verstand. Dann schied Lobstein[2]) im Jahre 1829 die Geschwülste in homöoplastische und heteroplastische, und wir haben auch an der betreffenden Stelle geschildert, wie sich Lobstein die Bildung dieser beiden Tumorengruppen vorstellte, und endlich klassifizierte Lebert[3]) im Jahre 1845 die Geschwülste nach ihren Elementen in homöomorphe und heteromorphe Tumoren.

Allgemein wurden die homologen resp. homöoplastischen oder homöomorphen Geschwülste als gutartiger Natur angesehen, während die heterologen resp. heteroplastischen und heteromorphen Tumoren als bösartige Aftergeschwülste anerkannt wurden.

Wir haben auch schon erörtert, wie einzelne Tumoren, besonders der Mamma, von Astley Cooper[4]) als gutartige von den Karzinomen getrennt wurden, z. B. die chronischen Mastitiden. Bis zu Laënnec's Zeiten hatte man fast jeden Mammatumor für ein Karzinom gehalten (auch Lisfranc vertrat diese Ansicht); dann hatte im Jahre 1808 Lawrence[5]) den Fungus des Testikels als eine gutartige Geschwulst vom Karzinom getrennt und Everard Home (vgl. S. 90) die Prostatahypertrophie von den Krebstumoren geschieden. Späterhin beschrieb Lebert das Adenom der Mamma als „Hypertrophie glandulaire" (Tumeur fibroplastique der Franzosen, Cystosarcoma Mammae Müller's) und trennte es vom Karzinom. Johannes Müller hatte das Enchondrom als gutartigen Tumor vom Krebs abgesondert und alle diejenigen Tumoren für nicht krebsig angesehen,

1. welche Chondrin geben,
2. welche Fettmassen enthalten (Lipom, Cholesteatom, Fettzyste).
3. Tumoren mit mehreren Zysten (Zystoides, Zystosarkom, Phyllodes).
4. Tumoren mit fibrösem Gewebe (Dermoide),

während Lebert[6]) zu den heteromorphen Geschwülsten ausschließlich die Karzinome zählte und zu den homöomorphen die fettigen, fibrösen, fibroplastischen, melanotischen, epithelialen, knorpligen, Drüsen, hypertrophischen, fibrinösen und zystischen Tumoren.

Die Adenome hatte Johannes Müller für bösartiger Natur gehalten.

So war es mit der Einteilung der Geschwülste im Beginn der Blastemtheorie bestellt.

Die Einteilungen Laënnec's und Lobstein's beruhten, wie wir

---

[1]) Die wichtigste Literatur über die Einteilung der Geschwülste in der früheren Zeit findet sich bei J. J. Plenck: Novum systema tumorum. Vienniae 1767. Dict. des sc. méd., T. 56, p. 107; dann bei J. Abernethy: An attempt to form a classification of tumours. Surg. observ. London 1804; Laënnec: Dict. des sc. méd., T. II, p. 54; Meyen l. c. S. 115. Schönlein: Allg. Pathol. und Therapie, 2. Aufl., Würzburg 1832. Bd. III, S. 425, unterschied noch ein Krebskarzinom der Arterie (Aneurysma der Chirurgen), Karzinom der Vene (Melanose Laënnec's), den Markschwamm und den Blutschwamm (Fungus haematodes) als Krebs der Nerven. Joh. Müller l. c. S. 128. F. Th. Frerichs: De Polyporum structura penitiore. Leerae 1843.

[2]) Vgl. S. 101.

[3]) Vgl. S. 134.

[4]) In Frankreich sind die Arbeiten Cooper's allerdings erst im Jahre 1837 durch die Übersetzungen von Richelot und Chassaignac (oeuvres compl., Paris 1837) bekannt geworden.

[5]) Edinb. med. and surg. Journ. Vol. IV, p. 257 (Vgl. auch Bd. II, S. 1020.)

[6]) Vgl. S. 135.

gesehen haben, auf grob makroskopischen Beobachtungen, während die Lebert'sche Einteilung der Geschwülste in homöomorphe und heteromorphe schon vom histologischen Standpunkt aus aufgestellt war.

Trotzdem fand die Lebert'sche Einteilung bei den Histologen zur Zeit der Blastemtheorie keine allgemeine Anerkennung, und Henle und Julius Vogel[1]) griffen wieder auf die Laënnec'sche Einteilung in homologe und heterologe Geschwülste zurück, allerdings nunmehr in etwas modifiziertem Sinn.

Dabei betonte besonders Vogel, daß solche Trennungen nicht streng vorgenommen werden könnten, „daß sie vielmehr Reihen bilden, von denen sich nur die Endpunkte bestimmen lassen, die aber durch Kombinationen der sie zusammensetzenden Elemente eine unendliche Menge von Übergangsformen darbieten können".

Zu den homologen Geschwülsten, die Vogel als gutartig bezeichnet, gehören nun diejenigen, deren Elemente (während Laënnec die Gewebe klassifizierte), histologisch mit denen des normalen Körpers übereinstimmen, die ferner, einmal entstanden, ebenso wie die normalen Körperbestandteile, ihr Bestehen behaupten, an dem allgemeinen Stoffwechsel Anteil nehmen, ernährt werden und weiter wachsen, während zu den heterologen oder bösartigen Geschwülsten diejenigen gerechnet werden müssen, deren Elemente histologisch von denen des normalen Körpers mehr oder weniger abweichen, und die ihrer Natur nach wieder zerfallen, in Erweichung übergehen und die sie umgebenden oder von ihnen umschlossenen Organteile in diesen Zerstörungsprozeß mit hineinziehen.

Dieses „fremde Element", in welchem Vogel aber nicht, wie wir schon erörtert haben, die spezifische Lebert'sche Zelle erblickte[2]), ein Element, das sich oft nicht in allen Entwicklungsstufen mit Sicherheit von den homologen unterscheiden läßt, bildet nun die Grundlage der Vogel'schen Einteilung.

Da dieses fremde Element nicht immer mit Hilfe des Mikroskops gefunden wird, so ist es, nach Vogel, oft unmöglich, histologisch zu bestimmen, ob eine Geschwulst gut- oder bösartig ist. Hier entscheidet mehr der klinische Verlauf! Außerdem haben auch, nach Vogel, die Gewebe, wo die Neubildung entsteht, einen Einfluß; kommt dieser ganz zur Geltung, dann entstehen homologe, ist er aber unzureichend, dann bilden sich heterologe Tumoren.

Zu diesen rechnete nun Vogel

1. den Zellenkrebs (Markschwamm), 2. den Faserkrebs (Scirrh), 3. den melanotischen Krebs und 4. den Gallertkrebs.

Auch Virchow teilte die Geschwülste in homologe und heterologe ein, wenn auch in ganz anderem Sinn als Laënnec und Vogel. Virchow's Einteilung stammt allerdings aus einer schon etwas späteren Epoche, doch glauben wir des Zusammenhanges wegen diese Lehre hier schon anführen zu müssen.

Virchow vertrat den Standpunkt, daß der Krebs keine dem Organismus fremde Elemente enthielte. Unter Heterologie der Geschwülste verstand Virchow[3]) die ungehörige Art ihrer Entstehung oder ihres Vorkommens, und zwar dadurch, daß ein Gebilde erzeugt wird an einem Punkte, wo es nicht hingehört, oder zu einer Zeit, wo es nicht

[1]) Müller's Archiv, 1839, und Julius Vogel (Handwörterbuch der Physiol., I, p. 816 (1842) und Pathol. Anatomie, S. 171).

[2]) Vgl. auch S. 111.

[3]) Cellularpathologie, I. Aufl., 1871, S. 89.

erzeugt werden soll, oder in einem Grade, welcher von der typischen Norm des Körpers abweicht.

Jede Heterologie ist also, nach Virchow, genauer bezeichnet, entweder eine Heterotopie (Aberratio loci), oder eine Heterochronie (Aberratio temporis), oder Heterometrie (quantitative Abweichung). Demgemäß ist auch nicht jede heterologe Geschwulst maligner Natur.

Immer handelt es sich aber, nach Virchow, um ein Gewebe, das auch im normalen Organismus vorkommt.

Zu den bösartigen Geschwülsten rechnete Virchow nun zu der Zeit, als er noch der Blastemtheorie anhing[1]):

1. Das Enzephaloid, wenn das Bindegewebe besonders stark entwickelt ist (Vogel's Faserkrebs),
2. den Markschwamm, wenn die Zellen besonders entwickelt sind (Vogel's Zellenkrebs),
3. die Melanose, bei Anwesenheit von pigmenthaltigen Zellen (Vogel's Pigmentkrebs),
4. das Carcinoma teleangiect. (Müller), wenn die Gefäße stark entwickelt sind (Vogel's Gefäßkrebs).

Außerdem stellte Virchow noch die Gruppe der hämorrhagischen Krebse auf.

Viele Krebsforscher glaubten nun in der klinischen Einteilung der Geschwülste eine bessere Differenzierung vornehmen zu können, als auf Grund des bisher geltenden, anscheinend mehr wissenschaftlichen, histologischen Prinzips.

So unterschied z. B. Schuh[2]) einfach gutartige und bösartige Tumoren und rechnete zu den ersteren:

1. Die epidermidalen Gebilde (Warzen usw.),
2. die epithelialen Gebilde (weiße Wülste im Munde!),
3. zellgewebige Gebilde (Condylome),
4. Fasergeschwülste (Fibroide),
5. Fettgeschwülste,
6. Knorpelgeschwülste,
7. Osteoide,
8. den Gefäßschwamm (Tumor erectilis),
9. das Sarkom (Muskelfasergeschwulst),
10. Zysten ohne Parenchym.

Alle diese Tumoren bezeichnete Schuh als homöoplastische.

Auf der Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren stehen nach Schuh:

Das Zystosarkom, das Steatom, Neurom und die Epulis.

Zu den bösartigen gehören:

1. Der bündelförmige Krebs, 2. der bläschenförmige Krebs, 3. der Gallertkrebs.

Diese drei Tumorgruppen sind aber weniger bösartig als

4. der flache Krebs, 5. der Epithelialkrebs, 6. der Faserkrebs oder Zirrhus und 7. der Markschwamm, mit der Abart des melanotischen Krebses.

Auch Velpeau[3]) hielt die histologische Einteilung für ungenügend und glaubte, ebenso wie Schuh, die klinische Sonderung der Tumoren in gutartige und bösartige vorziehen zu müssen.

[1]) Virchow's Archiv, 1847, Bd. I.
[2]) l. c. S. 118.
[3]) l. c. (S. 143) Sect. II, p. 420.

Zu den bösartigen rechnete er folgende Krebsarten: 1. Den „Squirrhe ligneux" mit vielen Varietäten, z. B. globuleux, rameux, en cuirasse, ligneux en masse, atrophique, pustuleux, des conduits lactés und den „Squirrhe lardacé".

2. Das Enzephaloid (identisch mit Spongoid inflammation, Fungus haematodes, Sarcome medullary), 3. die Melanose, 4. den Cancer chondroide colloide fibro-plastique, 5. den Cancer épithéliale (Kankroid), 6. das Keloid, 7. den Cancer anormal.

Cruveilhier[1]) hingegen wandte die Lebert'sche Einteilung an, die auf der Lehre von der spezifischen Zelle beruhte. Noch im Jahre 1864[2]) betrachtete Cruveilhier das Krebsgewebe als ein spezifisches Gewebe, das nicht auf experimentellem Wege erzeugt werden kann. (Das Tissu cancéreux hat eine Vie propre!) Der Krebs ist charakterisiert „par la production d'un tissu morbide parasitaire sans analogue dans l'économie".

Broca[3]), der noch im Jahre 1866 vollständig auf dem Boden der Blastemtheorie stand, teilte die Geschwülste ein:

1. In „Tumeurs hétéromorphes". (Haben keine Analogie mit normalem Gewebe. Broca nannte diese Tumoren: Tumeurs hétérologues.)
2. In „Tumeurs homöomorphes". (Elemente kommen im Organismus vor. Sind sie nun normalen Geweben ähnlich, dann sind sie homolog, und haben sie keine Ähnlichkeit, dann sind sie heterolog.)

Die Benignität und Malignität der Tumoren hängt von den Elementen ab, aus denen der Tumor besteht; bei den Elementen unterschied Broca: Autogene (dont les propriétés prédominent dans la production accidentelle) und „Eléments adventices", die die Art des Tumors bestimmen (Enzephaloid oder Zirrhus usw.).

Allmählich begann man nun unter diesen vielen Krebsformen einige, deren Absonderung man nicht anerkannte, auszuscheiden und wiederum neue Gruppen auf Grund histologischer, chemischer und klinischer Beobachtung aufzustellen.

Die Gruppe der Blut- und Pigmentkrebse hatte schon früher (vgl. S. 116) Veranlassung zu lebhaften Erörterungen gegeben; viele Autoren zählten die Gruppe zum Markschwamm, andere wieder wollten sie als selbständige Art erhalten wissen.

Die Müller'sche Einteilung der Krebse[4]) in Carcinoma fibros. s. simpl. (Zirrhus), reticulare, alveolare, melanod., medullare und hyalinum, wurde als eine ungenügende angesehen, weil sie nur auf histologischer Basis beruhte.

Anerkannt wurden allgemein folgende Krebsformen:

Das Carcinoma fibrosum s. simplex oder Zirrh. bestehend aus einer faserigen Grundlage (Virchow's Narbengewebe, Bruch's unreifes Fasergewebe), in Form eines Netzes, in welches mikroskopische Bildungskugeln, die nicht miteinander verwachsen und leicht voneinander trennbar sind, als Aggregate eingelagert sind. Das Stroma ist gut ausgebildet, je mehr zellige Elemente vorhanden sind, um so bösartiger ist die Geschwulst. Nach Bruch kommt diese Krebsform nur dort vor, wo Fasergewebe vorhanden ist.

[1]) l. c. (S. 165) Bd. III, S. 270.
[2]) ibidem, Bd. V, S. 158.
[3]) l. c. S. 163.
[4]) Vgl. S. 128.

Ferner, das Carcinoma hyalinum s. fasciculatum, als eine Mittelform zwischen Zirrh und Markschwamm, besitzt wenig entwickelte Grundmasse, umfaßt gewöhnlich einen Balg, besteht aus einzelnen Knollen und enthält eine glasige Flüssigkeit (hyalin!) aus quastenartigen Fasern. Nach der damaligen, chemischen Analyse sollte diese Krebsart bestehen aus[1]):

Wasser	=	71,2 %	Kollagen	=	11,75 %
Fett	=	5,08 ,,	festem Protein	=	0,92 ,,
flüssigem Albumen	=	5,1 ,,	Asche	=	3,6 ,,

Späterhin wurde jedoch auch diese Form als selbständige Gruppe aufgegeben.

Das Carcinoma medullare (Müller's), Zellenkrebs (J. Vogel's), Enzephaloid (Laënnec's) oder Markschwamm allgemein, dessen Geschichte wir bereits erörtert haben[2]), wurde auch zur Zeit der Blastemtheorie für eine eigene Krankheitsform gehalten, weil diese Krebsart mehr begrenzt wäre. Die mißverstandenen, geschwänzten Körperchen spielten bei dieser Krebsform eine große Rolle. Mikroskopisch wurden außerdem Kerne von mannigfacher Form, große Mutterzellen mit vielen endogenen Kernen, Körnchenzellen, Körnchenaggregatkugeln (damals auch als Exsudatkörperchen, Entzündungskugeln, compound granular bezeichnet), gefunden und ein Stroma.

Nach Bruch ist jeder Zirrhus einmal Markschwamm gewesen; letzterer ist also ein junger Krebs, weil er auch hauptsächlich bei jugendlichen Individuen vorkommt.

Als eine Unterart des Markschwammes wurde zu dieser Zeit das Carcinoma melanodes (Cancer melané Laënnec's) angesehen und als „Markschwamm mit Pigment" definiert. (Aus zersetztem Blutfarbstoff sich bildend.) Nach Bruch heftet sich Blutfarbstoff an Körner und stellt so Pigmentkörner dar. Bruch fand auch in diesem pathologischen Pigment, ebenso wie in dem physiologischen, Eisen. Daß diese Krebsform eine der bösartigsten wäre, wurde allgemein anerkannt.

Der Fungus haematodes wurde zu dieser Zeit allgemein nicht zu den Krebsen gerechnet, nur August Förster[3]) zählte ihn noch im Jahre 1855 zu den telangiektatischen Karzinomen.

Der Cancer reticulare wurde, wie wir gesehen haben[4]), als besondere Krebsart nicht angesehen. Das Retikulum, auf Grund dessen Johannes Müller diese Gruppe aufstellte, wurde als eine Fettmetamorphose erkannt.

Außer diesen bisher bekannten Formen des Markschwamms, wurde nun von K. Rokitansky noch eine besondere Form beschrieben, die er als

Zottenkrebs

bezeichnete. Obwohl nun zottige Wucherungen, besonders auf der Blasenschleimhaut, schon länger bekannt waren, so wurde doch bisher ihre eigenartige Natur nicht erkannt. Man rechnete diese Wucherungen allgemein zu den Schwämmen und betrachtete sie als eine anormale Entwicklung der Schleimhaut. (Andral.)

[1]) Vgl. Schuh: l. c. S. 118.
[2]) Vgl. S. 83ff.
[3]) Handbuch der Allg. pathol. Anatomie. Leipzig 1855. Bd. I, S. 244
[4]) Vgl. S. 156.

Rokitansky[1]) nun sonderte zuerst diese krebsige Form aus und beschrieb sie in klassischer Weise als eine Varietät des mit einem membranösen Stroma versehenen Markschwamms. Der Zottenkrebs erscheint, nach Rokitansky, in exquisiter Form besonders auf der Schleimhautoberfläche oder auf der Innenwand einer Zyste. als eine, mit einem Stiele aufsitzende, rundliche. an der Oberfläche leicht gelappte, blumenkohlartige oder zottige, beim Druck einen medullären Saft ergießende, bald straffe, bald weiche Geschwulst.

Die Exkreszenzen bestehen. nach Rokitansky. aus einem gefaserten, häutigen Gebilde mit dendritischer Verzweigung. welche sich als schlauchartige und kolbige Ausbuchtungen eines strukturlosen Hohlgebildes erweisen. Die Schleimhaut in der Nähe des Tumors zeigt ein areoliertes Aussehen. Frisch ist der Tumor wegen seines Blutgehalts dunkelrot.

Die Grundlage dieses Tumors bildet also die dentritische Vegetation. Der primäre Hohlkolben wächst nun entweder zu einem beutelförmigen Sack gleichmäßig heran. oder er wächst mit Ausbuchtungen in verschiedenem Grade und in verschiedener Weise.

Die Ausbuchtungen werden stellenweise resorbiert. es entsteht eine gefensterte Ausbreitung und damit. unter nachträglicher Entwicklung von Bindegewebe, im Innern ein Maschenwerk. welches häufig ein Krebsgerüst abgibt.

Die dendritische Vegetation ist oft hyaliner Natur. oft enthält sie Gefäße oder Kerne oder Zellen. Äußerlich haften an derselben oft die Elemente eines medullären Saftes.

Der Durchschnitt des Zottenkrebses an seiner Basis zeigt ein Maschenwerk mit spaltähnlichen Lücken. Der Zottenkrebs findet sich am häufigsten auf der Blasenschleimhaut des Mannes und in der Magenschleimhaut, an der Innenfläche der Zysten. des Zystokarzinoms, der Ovarien. seltener in parenchymatösen Organen, sehr selten auf der Haut.

In den Schläuchen des Zottenkrebses sind Gefäße. in den Balken des Krebsgerüsts nicht. Es handelt sich. nach Rokitansky. nicht. wie Andral annahm, um eine hypertrophische Entwicklung präexistierender Papillen. auch nicht um das. von J. Clarke beschriebene Blumenkohlgewächs, das Rokitansky zu den Kankroiden rechnete. sondern um eine Varietät des medullaren Krebses.

Henle[2]) hatte in ähnlicher Weise eine Abart des Markschwamms als Siphonoma beschrieben, die mit dem Zottenkrebs Rokitansky's identisch ist: die Zotten hatte Henle als unreife Gefäße bezeichnet.

Bruch hielt alle diese Unterarten für gefäßreiche Schwämme mit geringen Modifikationen.

Erst Josef Gerlach beschäftigte sich in der schon vorher erwähnten Schrift[3]) genauer mit der Untersuchung der zottigen Exkreszenzen des Zottenkrebses.

Nach Gerlach kommt diese Krebsform ausschließlich auf Schleimhäuten vor. Der Lieblingssitz ist allerdings die Blasenschleimhaut des Mannes und das hauptsächlichste Symptom das Blutharnen. Gerlach konnte schon aus der mikroskopischen Untersuchung des Harn-

[1]) Handbuch der pathol. Anat., 1846. S. 383 und ausführlicher im Aprilheft des Jahrgangs 1852 der Sitzungsberichte der mathem.-naturw. Klasse der K. K. Akademie in Wien, Bd. 8, S. 513 mit 1 Tafel.

[2]) Zeitschrift f. rationelle Medizin, 1844, Bd. III, H. 1.

[3]) l. c. S. 113.

sediments, in welchem er Zellen mit mehreren Kernen, freie Zellkerne und Epithelialzellen fand, die Diagnose auf Zottenkrebs der Blase stellen.

Die genauere Untersuchung der Gefäße des Zottenkrebses ergab nun, nach Gerlach, daß diese nicht von den Gefäßen des Mutterbodens ihren Ursprung nehmen, sondern neu gebildet werden.

Die Gefäße sind aber, nach Gerlach, auf das Stroma beschränkt, je reicher dieses, je geringer die Zahl der Gefäße.

E. H. Weber[1]) bezeichnete die Zotten als kolossale Haargefäße. (Daher bluten sie auch so leicht.) Virchow[2]) als strukturlose Membranen mit mehr oder minder reichlich aufgelagerten, längsovalen Kernen.

Nach Gerlach unterscheiden sich die Zotten von normalen Gewebsgefäßen dadurch, daß im Krebs keine gleichweite Kapillaren aufzufinden sind, welche sich in bestimmten Formen zu einem regelmäßigen Netzwerk vereinigen, sondern enge und weite Gefäße laufen bunt durcheinander zu einem unregelmäßigen Röhrensystem, ohne zu- noch abführende Gefäße.

Gerlach machte auch die Beobachtung, daß die Venen in der Umgebung des Tumors beträchtlich erweitert waren.

Schröder v. d. Kolk[3]) hatte behauptet, daß beim Medullarkrebs die Arterien, beim Fungus haematodes die Venen stark erweitert wären, doch weist Gerlach diese Behauptung als unrichtig zurück.

Die Entwicklung des Zottenkrebses findet nun, nach Gerlach, auf die Art statt, daß zuerst die Zotten sich bilden, und daß dann erst die krebsige Ablagerung erfolgt.

Die Zotte bestehe fast zu einem Drittel aus Gefäßen und entstehe zugleich mit der Zottenbildung aus der Schleimhaut.

Der Zottenkrebs fand nun aber nicht bei allen Autoren Anerkennung als eine besondere Krebsform. Bisher wurde er allgemein zu den Fungusarten gerechnet. Rokitansky hatte ihn zuerst als eine Varietät des Medullarkrebses beschrieben.

Auch Virchow[4]) bestritt die Selbständigkeit des Zottenkrebses, er hielt die Zotten nur für Zufälligkeiten; späterhin jedoch[5]) stellte er ihn den Blumenkohlgewächsen (Clarke's) und den Papillar- oder Epithelialkrebsen zur Seite, ebenso auch Schuh[6]).

Gerlach und Rokitansky sind aber Gegner dieser Anschauung, da der Zottenkrebs nur auf Schleimhäuten vorkomme, aber nie oder selten auf allgemeinen Decken und serösen Häuten, auch wäre die Krebszelle anders beschaffen als die Epithelzelle.

Gerlach stand noch ganz im Bann von Rokitansky's Krasenlehre, und auf Grund eines Befundes, — nämlich floride Tuberkulose der Lunge und Zottenkrebsgeschwulst bei demselben Individuum — kam er zu der Überzeugung, da Tuberkulose und Krebs zu gleicher Zeit sich ausschließen, daß die zottige Blasengeschwulst kein Krebs wäre, zumal auch das Charakteristischste, — der Krebssaft, in dem Tumor fehle.

Gerlach gab daher dem Zottenkrebs eine Mittelstellung zwischen gut- und bösartigem Tumor und reihte ihn mehr der von Virchow als „Kankroid" bezeichneten Gruppe ein.

[1]) Zusätze zur Lehre vom Bau der Geschlechtsorgane. Leipzig 1846. p. 42.

[2]) Virchow's Arch., Bd. 1, p. 221.

[3]) Specimen anatomic. pathologic. De Vasis novis pseudomembranarum . . . Rheno-Traject. 1842. p. 33.

[4]) Virchow's Archiv. Bd. 1.

[5]) Verh. der phys.-med. Ges. in Würzburg, Bd. 1, S. 111.

[6]) Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilkunde, 8. Jahrg., p. 80.

Erst dann wird, nach Gerlach, die Zottengeschwulst krebsartig, wenn sich Krebssaft ablagert.

Große Bedeutung legte man zu dieser Zeit auch der chemischen Untersuchung des Krebses bei, und bei allen den eben genannten Krebsarten, dem Zirrh und seinen Varietäten und dem Markschwamm und seinen Abarten, glaubte man folgende chemische Bestandteile unterscheiden zu können:

Neben Wasser fand man hauptsächlich Proteinstoffe (meistens Eiweiß) und Käsestoff.

Ein großer Gehalt an Protein sprach zu dieser Zeitepoche für Krebs. Ein großer Streit entwickelte sich um die Frage, ob beim Krebs auch Leim vorkäme, und Virchow löste dieses Problem dahin, daß er behauptete, nur die entwickelten und nicht die embryonalen Bindegewebe lieferten Leim.

Übrigens fand man beim Zirrh und Markschwamm dieselben Stoffe wie bei allen anderen organisierten Bildungen, auch Eisen konnte z. B. Bibra[1] (18,5% Aschenanalyse) bei einem melanotischen Markschwamm des Auges nachweisen.

Unter der Bezeichnung

Osteoid

hatte Johannes Müller[2] im Jahre 1843 einen Tumor beschrieben, dem er eine eigene Stellung gab, und den er als Übergangsstadium vom gutartigen zum bösartigen Typus betrachtete. Müller bezeichnete mit diesem Tumor eine Knochengeschwulst, die chemisch zum größten Teil aus Leim besteht, außerordentlich schnell wächst und auch unabhängig von Knochen in Eingeweiden usw. vorkäme.

Eine Verwirrung in bezug auf diesen Tumor entstand nun durch Rokitansky[3], der in dem Müller'schen Osteoid nichts anderes als einen Knochenkrebs sah, und diesen Tumor als eine Abart des Medullarkarzinoms bezeichnete. „Diese Geschwulst unterscheidet sich von dem Medullarkarzinom durch sein durch und durch dichtes, knöchernes Stroma, das als eine feinzellige diploëtische Knochentextur in ihren Räumen das Weichparenchym des Medullarkarzinoms nach Analogie des Knochens und seines Marksystems aufnimmt." Rokitansky hielt diese Knochentextur des Stromas allerdings für eine höchst merkwürdige Erscheinung; allein sie hätte keine andere Bedeutung als die eines Stromas von gutartiger Natur für ein krebsiges Weichparenchym.

Gerlach[4] wies jedoch nach, daß Rokitansky unter Osteoid gutartige Geschwülste, verknöcherte Enchondrome oder Fibroide, beschrieben hat; er nannte das Rokitansky'sche Osteoid Osteom, während er das Müller'sche Osteoid zu den Krebsen rechnete und als Carcinoma osteoides bezeichnete, da es auch sekundäre Ablagerungen bilde; daß diese ebenfalls aus Knochensubstanz beständen, wäre ja nicht weiter wunderbar, da die Knochensubstanz auch aus Bindegewebe gebildet würde.

Späterhin hielt auch R. Volkmann[5] das Osteoid Müller's nicht

[1] Arch. f. physiol. Heilk., 1849, p. 722. Vgl. auch S. 153.
[2] Arch. f. Anat., 1843, S. 396.
[3] Handbuch der allg. pathol. Anat., I, S. 371.
[4] l. c. (S. 113) und: Henle und Pfeuffer's Zeitschr. f. rat. Med., 1847, S. 377.
[5] Abh. d. naturforsch. Ges. in Halle, 1858, Bd. IV. (Bemerkungen über einige von Krebs zu trennende Geschwülste.)

für einen verknöcherten Bindegewebstumor, sondern für eine degenerierende Knochengeschwulst.

Große Verwirrung herrschte bei den Autoren zu dieser Zeit in bezug auf die Stellung des sog.

Gallertkrebses

in der Pathologie der Krebskrankheit.

Schon die Bezeichnung dieser Krebsform machte Schwierigkeiten.

Kolloidcancer, — Cancer aréolaire gélatiniforme (Cruveilhier): Carcinoma alveolare (J. Müller); Carcinoma colloides (J. Vogel); alveoläre Gallertgeschwulst (Frerichs); alle diese Namen waren Bezeichnungen für die Krebsform, die man in Deutschland „Gallertkrebs" nannte.

Obwohl schon bei älteren Schriftstellern unbestimmte Beschreibungen dieser Krebsform zu finden sind[1], so hat doch Otto[2], wie wir gesehen haben, als erster, grob makroskopisch eine alveoläre, krebsige Gallertgeschwulst des Magens beschrieben und dieser Krebsart die Stellung zwischen Zirrhus und Steatom gegeben.

Spätere Autoren, wie z. B. Lobstein, erwähnen den Gallertkrebs nicht, und auch im Dict. de Médecine war von dieser Krebsform nicht die Rede.

Die erste, größere Arbeit über den Gallertkrebs lieferte Cruveilhier[3], welcher bei dieser Krebsform ein areoläres Gewebe mit Maschen, die eine durchsichtige Gallerte einschließen, beschrieb. Durch enges Zusammentreten dieser Zysten entsteht nun, wenn sie durch ein derbes Stroma von Bindegewebe zusammengehalten werden, ein Gewebstypus, den Cruveilhier den „areolären" nannte.

Magen und Pylorus sind der Lieblingssitz dieses Krebses; aber auch in den Därmen und Genitalien hat Cruveilhier ihn gefunden. Klinisch unterscheidet sich der Gallertkrebs von dem echten Krebs dadurch, daß er mehr umschrieben wie das Enzephaloid ist. An einer späteren Stelle[4] derselben Arbeit beschreibt Cruveilhier eine analoge Form als breiartigen Alveolarkrebs (Cancer aréolaire pultacé).

Doch hat Cruveilhier hier mehrere Geschwulstformen, darunter auch Zystengeschwülste, mit dem Gallertkrebs zusammengeworfen, deshalb sind seine Beschreibungen auch nicht ganz einwandfrei.

Carswell[5] gab nur eine ganz kurze Beschreibung dieser Krebsart unter der Bezeichnung „gelatiniform cancer of the stomach and epiploon".

Die erste, genaue, histologische Untersuchung dieser Krebsart rührt von Johannes Müller[6] her. Ein Maschenwerk aus Fasern, mit Kernen

---

[1]) Vgl. S. Voigtel: Handb. d. pathol. Anat., II, p. 394. (Von Laënnec rührt zuerst die Beschreibung eines „Tissu colloide" her: colla — Leim und εἶδος, aber die Beschreibung ist ganz unklar; er verstand darunter eine Geschwulst, welche er der Konsistenz nach als analog dem halberstarrten Tischlerleim bezeichnete.)

[2]) l. c. S. 113.

[3]) Anat. pathol. du corps humain. Paris 1829—35, T. I, Livr. X.

[4]) Livr. 24.

[5]) l. c. S. 149.

[6]) l. c. S. 128. p. 8, 16 und Müller's Archiv, 1836. Vgl. auch J. C. Broers: Observat. anat. pathol. Lugdun. Batavor. 1839; Günsberg: Pathol. Gewebelehre. Leipzig 1845, Bd. I, S. 208; Lebert: Physiol. pathol., Paris 1845, vol. II; Desormaux: Journ. de Chirurgie de Malgaigne, Oct. 1844; J. C. Warren: London Med. chir. Transact., vol. 27; Bogger: Dubliner Journ. of Med., Juli 1844; Walshe: l. c. S. 152: Gluge: Atlas d. pathol. Anat., Jena 1850, Lief. 8, bezeichnete den Gallertkrebs als Osteophyton gelatinos. (identisch mit Walther's Spina ventosa); Wedl: Grundzüge der pathol. Histologie, 1854; Broca: Mém. de l'Acad. nat. de méd., T. 16. Paris 1852, cap. IV; Dietrich: Prager Vierteljahrsschrift, 1848, III, p. 117.

gefüllte Mutterzellen, kleine, kernhaltige Zellen und große mit faserigen Wänden versehene Zellen bilden die histologische Grundform dieses Krebses. Müller nannte diese Krebsart Carcinoma alveolare und wegen der eigentümlichen, leimähnlichen Substanz, die sie enthält, auch Kollonema[1]).

Zweifel an der Krebsnatur dieses Tumors hegte aber schon Cruveilhier, der die krankhaften Erscheinungen, die diese Geschwulst im Organismus hervorruft, nur auf mechanische Einwirkung zurückführt; außerdem fehle der Geschwulst auch der Krebssaft (vgl. auch S. 108).

Ebenso glaubte auch J. Vogel[2]) an der Krebsnatur der Gallertgeschwulst zweifeln zu müssen, weil die Zellen, die die Gallerte enthielten, von den eigentlichen Krebszellen durch ihre Größe und durch ihre zarten und dünnen Wände unterschieden wären.

Ja, J. F. H. Albers[3]) hatte den Gallertkrebs direkt für eine gutartige Geschwulst erklärt. Auch Bruch[4]), der sich hauptsächlich mit der Zellenuntersuchung des Gallertkrebses beschäftigte und nachwies, daß besonders die endogene Zellenbildung beim Alveolarkrebs am üppigsten vorhanden wäre, identifizierte diesen Tumor fast mit den gutartigen Kolloidgeschwülsten der Schilddrüse.

Mit dieser Frage nun, wie sich der Gallertkrebs zu den Kolloidgeschwülsten verhalte, beschäftigte sich eingehend Theodor Frerichs in der bereits oben erwähnten Schrift[5]).

Neben der histologischen Struktur des Gallertkrebses interessierte die Autoren besonders die chemische Beschaffenheit dieser Gallerte.

Mulder[6]), der, wie wir gesehen haben, den Krebssaft chemisch untersucht hatte, studierte auch die Gallerte genauer und kam zu dem Ergebnis, daß der Grundstoff der Gallerte durchaus verschieden sei von den Proteinkörpern ($E_{48} H_{72} N_{12} O_{14}$), indem dieser Stoff ein $H_4 N$ mehr und O_2 weniger enthalte. Dieser Stoff, den Mulder mit dem Pyin vergleicht, ist in Wasser unlöslich, löslich aber durch Kalilauge, unterscheidet sich also dadurch vom Ptyalin; vom Schleim unterscheidet sich dieser Stoff durch seine Löslichkeit in Essigsäure, von den Proteinverbindungen, außer durch die chemische Zusammensetzung, auch noch dadurch, daß er durch Galläpfelaufguß einen Niederschlag bildet.

Auch Würz[7]) untersuchte diese Gallerte chemisch genau, bestätigte den Befund Mulder's und konnte als neue Tatsache feststellen, daß die Gallerte außerordentlich stickstoffarm wäre; sie enthält nur 7% N, während sonst die Gallerte 18% enthält. Nur das Chitin bei Insekten und Krustazeen hat einen so niedrigen N-Gehalt.

Die chemische Untersuchung der Zellen des Gallertkrebses ergab nichts Abweichendes von den gewöhnlichen Bestandteilen.

Frerichs glaubte, daß das Pyin mit dem in der Synovia gefundenen Stoff identisch wäre.

Auch Frerichs fand, ebenso wie die anderen Autoren, beim Gallertkrebs histologisch eine faserige Grundlage (Bindegewebsfasern) mit eingestreuten Kernfasern; die Gallerte schilderte er als eine amorphe, durchsichtige Substanz, welche, außer Fetttröpfchen und Körnchen, blasse Zellen und Kristallbildungen zeigt.

---

1) κόλλα = Leim und νῆμα = Faser. Vgl. auch S. 130.

2) Pathol. Anat., 1845, Bd. I, S. 296.

3) Erläuterungen zu dem Atlas. Abt. IV, Bonn 1841, S. 135 und: Narbenbildung der Krebsgeschwüre und Heilung der Krebskrankheit. Rheinische Monatsschrift, II, 1848.

4) Vgl. S. 115. 5) l. c. S. 140. 6) l. c. S. 153.

7) Vgl. Lebert, Virchow's Arch., Bd. IV, S. 20 und: Luschka, ibidem, S. 400.

Frerichs sah alle möglichen Formen von Zellen, mit und ohne Kerne, oft zu unregelmäßigen Haufen vereint.

Er spricht diese Zellformen als Epithelialzellen an, um so mehr, als sie auch in ihrem chemischen Verhalten ersteren gleichen. (Durch Essigsäure werden sie gar nicht, durch Kali caust. nur äußerst langsam verändert!)

Der Verlauf der Gallertgeschwulst ist nun so, daß die Alveolen platzen, der Tumor zusammenfällt und sich kalkig inkrustiert.

Aus histologischen Gründen (die Zellen gleichen mehr den Epithelial- als den „runden, plumpen Krebszellen"), und auch aus klinischen (beschränkt sich nur auf membranöse Teile, befällt niemals drüsige Organe und ruft nie sekundäre Ablagerungen hervor), aus diesen Gründen sage ich, schied Frerichs den Gallertkrebs aus der Reihe der echten Krebse aus und stellte diese Gruppe auf eine Stufe mit den Kolloidgeschwülsten (Struma), obwohl er nicht leugnet, daß derartige Tumoren auch einmal krebsig degenerieren können. Er sagt selbst, daß er einmal im Pariser Hôtel-Dieu eine Ovarialzyste mit krebsiger Entartung gesehen hätte und führt auch einen ähnlichen Fall an, den Gluge[1]) beobachtet hatte[2]).

Die Theorie von Frerichs wurde bekämpft durch K. Rokitansky, der in seiner Arbeit: „Über den Gallertkrebs mit Hinblick auf die gutartigen Gallertgeschwülste"[3]) im Jahre 1852 die Krebsnatur des Gallertkrebses nachwies und von dem Gallertkrebs das gallertartige Sarkom trennte, obwohl auch er früher den Gallertkrebs für eine wuchernde Zystenbildung angesehen hatte.

Rokitansky interessierte sich bei seinen Studien über den Gallertkrebs hauptsächlich für den Gerüstbau desselben.

Das Gerüst variiert, nach Rokitansky, von einem zarten Maschenwerk bis zu einem ganz kolossalen Fachwerk.

Rokitansky stellte den alveolären Gallertkrebs als eine bestimmte Spezies auf, während der „Cancer aréolaire" mehr eine generische Bedeutung hat.

Neben den Areoli sind nun, nach Rokitansky, in der Gallertmasse auch Alveoli enthalten, die bisher nicht beschrieben waren.

Nach Rokitansky besteht der alveoläre Gallertkrebs aus einem faserigen Maschenwerk mit membranösen Balken und zellenartigen Räumen von verschiedener Größe, oft verhalten sich diese Räume wie Zysten! In den Räumen befindet sich die gallertige Masse.

Das Fachwerk besteht aus wellig gekräuselten Bindegewebsfibrillen, denen oblonge Kerne und sog. Kernfasern in verschiedener Menge beigemischt sind.

Das Gerüst beim Gallertkrebs ist nun genau so beschaffen wie beim echten Krebs.

Vom Gallertkrebs ging überhaupt Rokitansky's Studium des Gerüstbaus aus[4]).

[1]) Atlas der pathol. Anatomie, Lief. 11.

[2]) Karl Köster, auf dessen Arbeit: die Entwicklung der Karzinome und Sarkome, Würzburg 1869 (nicht, wie Behla in seiner Karzinomliteratur S. 108 fälschlich angibt 1889!), wir noch späterhin zurückkommen werden, befindet sich im Irrtum mit seiner Angabe, daß Frerichs die Gallertkarzinome für eine bösartige Geschwulst gehalten hätte.

[3]) Aus dem Juliheft des Jahrg. 1852 der Sitzungsberichte der mathem.-naturw. Klasse der Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien, Bd. IX, S. 350, 38 S. mit 3 Tafeln.

[4]) Märzheft desselben Jahrgangs. Vgl. auch S. 151.

Während er früher glaubte, daß das Gerüst durch Auseinanderreißen einer soliden Grundlage entstünde, kam er jetzt nun zu dem Ergebnis, daß es sich um eine Neubildung handle.

Der zweite und wesentliche Bestandteil des Gallertkrebses, die Gallerte, interessierte Rokitansky mehr vom histologischen als vom chemischen Standpunkt. Er hielt die Gallerte für einen Abkömmling der Eiweißkörper (Albumin, Fibrin), der sich einerseits zu faserigem Bindegewebe gestaltete, andererseits aber als Blastem die Krebselemente abgibt.

Rokitansky beschreibt die Gallerte als eine opake, konzentrisch geschichtete Masse, zwischen deren Schichten faserig ausgezogene Kerne und geschwänzte Zellen (Virchow's Bindegewebskörperchen) sich befinden.

Die Räume hielt Rokitansky für eine strukturlose Blase, welche in den von der konzentrisch geschichteten Gallertmasse gebildeten Alveolus aufgenommen wird. Rokitansky will auch eine solche Blase isoliert haben (vgl. Fig. 8).

Fig. 8.
Aus Rokitansky: Gallertkrebs. Taf. I, Fig. 2c. (Isolierte, an einer Stelle eingefaltete Blase. Vergr. 90 mal.)

Die Blasen können auch dadurch entstehen, daß große Kerne der in der Gallertmasse enthaltenen Zellen zu Blasen heranwachsen, welche die ganze Zelle anfüllen. Diese Art Zysten geht, nach Rokitansky, aus dem Stroma hervor!

Die Blasen enthalten oft Brutelemente (Kerne und kernhaltige Zellen); der Kern ist oft brüchig, mit schwarzer Kontur umgeben und ist gegen Essigsäure widerstandsfähig.

Die Kerne sind kolloid entartet (Lebert's Kolloidkörperchen).

Neben diesen Kernen findet man, nach Rokitansky, auch noch größere, konzentrisch geschichtete, gelbbräunliche Kolloidkugeln, in denen man häufig eine „Desaggregation" der Masse zu Körnchen und zu nadelförmigen Splittern wahrnimmt. Zuweilen findet man beim Gallertkrebs auch einfache oder geschichtete Inkrustate, dann Fettkörnchen, als aus der Metamorphose des Kerns und Zellinhalts hervorgegangen.

Diese wichtige Metamorphose des Kerns, die Rokitansky hier be-



Fig. 9.
Aus Rokitansky: Gallertkrebs. Taf. III, Fig. 11a. (Alveolare Gallertmasse mit zahlreichen Kolloidkügelchen. Vergr. 90 mal.)



Fig. 10.
Aus Rokitansky: Gallertkrebs. Taf. III, Fig. 11b. (Kolloidkugeln in Desaggregation. 400 fache Vergr.)

schreibt, spielt, wie wir noch späterhin sehen werden, eine große Rolle in der ganzen Krebspathologie.

Gemäß der Blastemtheorie, hält Rokitansky die Gallerte für einen freien Erguß als Blastem, aus dem sich dann die Elemente und auch der Krebssaft entwickeln.

Das Kolloid betrachtet Rokitansky als eine Substanz, mit deren Auftreten eine Reihe von Metamorphosen beschlossen wird, welche die Eiweißkörper frei oder als Inhalt einer Zelle, zumal aber als Inhalt des Kerns und der aus ihm hervorgegangenen strukturlosen Blase und der Zyste, erleiden. „Die Kolloidsubstanz ist eine leimartige, einer gesättigten Gummilösung ähnliche, endlich zu einem Konkrement eintrocknende Substanz, als Endprodukt einer früher bestandenen Organisation."

Der zweite Teil der Rokitansky'schen Arbeit handelt von den zystoiden Gallertgeschwülsten, — den gallertigen Sarkomen, die Rokitansky vom Alveolarkrebs trennte und mehr mit dem Müller'schen Kollonema, das auch nach Müller's Ansicht gutartiger wäre als der Gallertkrebs, — identifizierte.

(Die gallertige Masse ist locker angehäuft; neben Kernen und kernhaltigen Zellen finden sich nur spärlich Bindegewebselemente.)

Neben dem histologischen führt Rokitansky auch den klinischen und pathologisch-anatomischen Beweis für die Krebsnatur des Gallertkrebses. Der Gallertkrebs setzt sich an Stelle des normalen Gewebes und wuchert unendlich. Das Stroma kommt auch bei gutartigen Geschwülsten vor, aber das starke Wachstum der Kerne ist charakteristisch für den Krebs.

Außer in den schon von anderen Autoren beschriebenen Organen, beobachtete Rokitansky, daß der Gallertkrebs auch im Knochen vorkäme.

Allerdings hält er den Gallertkrebs für den am wenigsten bösartigen; auch die Kachexie ist nicht so stark wie bei den anderen Krebsformen.

Die Gallertgeschwülste (Kollonema) sind, nach Rokitansky, als embryonale Bindegewebsgeschwülste anzusehen (die Gallerte entspricht der Nabelsulze).

Auch Lebert[1]) hielt den Gallertkrebs für einen echten Krebs, der langsamer und örtlicher als die anderen Krebsarten verläuft, und keine Blutgefäße enthält. Derselben Ansicht war auch Broca, der dieser Überzeugung in seiner preisgekrönten Schrift[2]): „Anatomie pathologique du Cancer 1852" Ausdruck verlieh.

Lebert unterschied ebenfalls beim Gallertkrebs zwei Grundelemente, die halbdurchsichtige Masse und ein maschiges Fasernetz, in welches die Masse eingelagert ist. Er fand aber bei dem Gallertkrebs nicht, wie Rokitansky, Krebssaft, sondern gallertige Bröckelchen.

Die Gallerte selbst ist amorph, hell und hin und wieder mit kleinen Körnchen besetzt, die er als Kolloidkörperchen anspricht, Körperchen, die kleine, granulöse, durchsichtige Zellen von unregelmäßigen Konturen darstellen.

Lebert hielt diese Kolloidkörperchen aber nicht, wie Rokitansky, für das Endstadium einer Zellen- resp. Kernmetamorphose, sondern für in der Entwicklung zurückgebliebene Krebszellen (wegen der N-Armut der Gallertmasse). Durch diese Erklärung konnte Lebert auf

[1]) Virchow's Arch., 1852, Bd. IV, S. 192—259 mit 1 Tafel.
[2]) Vgl. Mém. de l'Académie, XVI, 1852.

Grund seiner Lehre von der spezifischen Zelle den Gallertkrebs in die Ordnung der echten Krebse einreihen.

Hingegen stellten sich wieder andere Autoren auf den Standpunkt von Frerichs, und sprachen dem Kolloidcancer die Krebsnatur ab.

Hannover[1]) hatte schon im Jahre 1843 die Krebsnatur des Kolloid- oder alveolaren Krebses bezweifelt, und zwar aus folgenden Gründen:

1. In anatomischer Beziehung ist die Kolloidzelle von der Krebszelle verschieden,
2. klinisch beschränkt sich das Vorkommen des Gallertkrebses auf den Unterleib (Magen, Darm, Bauchfell), er tritt ferner zur selben Zeit nicht an verschiedenen Körperstellen auf (macht also keine Metastasen) und pflanzt sich per continuitatem fort, er ist ferner lokal und entwickelt sich nur langsam.

Auch die englischen Autoren, wie z. B. W. Sickley[2]), zählten den Gallertkrebs, den sie mit „infiltrating disease" bezeichneten, nicht zu den echten Krebsen: die Bestandteile des Kolloidkrebses finden sich nach diesem Autor zwischen einem präexistierenden Gewebe.

Das Stroma geht vom Organ aus, in Form einer Fächerteilung, in deren Abteilungen die Kolloidsubstanz sich konzentrisch geschichtet vorfindet.

Velpeau[3]) hielt den Kolloidcancer mit dem Enchondrom Müller's für identisch.

Die Kolloidsubstanz hat zu dieser Zeit Chemiker und Anatomen viel beschäftigt.

Die Herkunft dieser, von Führer[4]) als honigartig bezeichneten Substanz, die eingedickt, braune Klumpen und bisweilen eigentümliche Niederschläge, sog. Kolloiddrüsen bildet, war vielen Autoren rätselhaft.

Die einen glaubten, wie wir gesehen haben, die Entstehung auf eine Metamorphose des Zellkerns zurückführen zu müssen, — andere Autoren, wie z. B. Lebert, hielten die Kolloidkörperchen für in der Entwicklung zurückgebliebene Krebszellen, und Führer vereinigte diese beiden Ansichten in der Bemerkung, daß das Kolloid an sich eben nichts repräsentiert, als gleichzeitig etwas Werdendes, Ausgeschiedenes und Zerfallenes.

Während das Stroma, nach Führer, sich entwickelt und die eigentliche Textur und den Bau der Geschwulst bedingt, bildet die Kolloidmasse nur den abständigen Überschuß.

Trotzdem suchten einige deutsche Autoren, wie z. B. Buhl[5]), die Kolloidgeschwülste als selbständige Art zu erhalten. Die Kolloidkörperchen sind, nach Buhl, ein wesentlicher, morphologischer Bestandteil.

Virchow's Stellung zu dieser Frage war eine schwankende. In seiner ersten Arbeit über den Krebs[6]) ließ er die Frage, woraus die Gallerte bestände, offen.

Späterhin[7]) zählte er die Kolloidkörperchen zu den Corpora amylacea und schrieb dem von ihm als „Schleimgewebe" bezeichneten Gewebe eine Kolloidstruktur zu. Als Typus eines solchen sah er die Wharton'sche Sulze, den Glaskörper und den Hahnenkamm an.

[1]) Den pathologiske Anatomies Swaar paa Sporgsmaalet: Hvad er Cancer? Kjobenhaven 1843. Vgl. auch l. c. S. 136.
[2]) Med. chir. Transact., XXXIX, p. 259.
[3]) l. c. S. 143.
[4]) Deutsche Klinik, 1852, S. 261.
[5]) Munchener Illustr. Zeit., Heft 2 (zitiert von Führer).
[6]) Virchow's Arch., Bd. 1, 1847.
[7]) Würzburg. Verh. II, S. 52.

Dann behauptete Virchow[1], daß das Kolloidgewebe in seiner Totalität ein morphologisches Äquivalent von Knorpel darstelle und identisch sei mit Kölliker's netzförmigem Bindegewebe. Dieses wäre jedoch organisationsfähig, während die Kolloidsubstanz nicht organisationsfähig wäre[2].

In seiner „Cellularpathologie"[3] schließlich spricht Virchow der Bezeichnung „Kolloid" überhaupt jeden histologischen Wert ab und gebraucht den Ausdruck Kolloid nur noch in adjektiver Form, um damit das besondere Aussehen eines Tumors zu bezeichnen.

So spricht er z. B. von einem Kolloidkrebs, — Kolloidsarkom —, Kolloidfibrom usw.

Den Kolloidkrebs, als besondere Art des Krebses, erkennt Virchow nicht an.

So schwankten die Meinungen über den Kolloid- oder Gallertkrebs hin und her.

Durch die Arbeiten E. Wagner's[4], welcher behauptete, daß die Gallerte durch eine Degeneration der krebsigen Elemente entstehe, kam die Frage nach der Herkunft der Gallerte wieder in Fluß.

Zwei Ansichten bestanden zu dieser Zeit. Schraut[5], Förster[6] und E. Wagner behaupteten, daß die Gallertmasse durch eine Metamorphose der Zellen selber entstünde, während Lebert und Virchow die Gallertmasse von einer schleimigen Beschaffenheit des Grundgewebes herleiteten.

Späterhin vereinigte Förster[7] diese beiden Ansichten, unterschied einen Schleimgerüstkrebs und einen Schleimzellenkrebs und gab diesen beiden Abarten des Gallertkrebses eine Stellung zwischen Epithel- und echtem Krebs.

Eine andere, besondere Form von Gallertkrebs beschrieb Cruveilhier[8] als „Cancer alvéolaire avec matière perlée" (an einem Testikel beobachtet), ausgezeichnet durch „une trame aréolaire à parois fibreuses"; besonders bemerkenswert war aber „une substance perlée", die sich leicht herausheben ließ: „présentant l'aspect de petites perles de la plus belle eau".

Trotzdem kam die Frage, über die Stellung, die der Gallertkrebs in der Pathologie der Krebskrankheit einzunehmen hätte, nicht zur Ruhe, und wir werden uns noch späterhin mit diesem Thema beschäftigen müssen.

Einige andere zu dieser Zeit beschriebenen Abarten des Krebses sind nur von untergeordneter Bedeutung, und haben als selbständige Gruppe bei den Autoren weiter keine Beachtung gefunden.

Hierher gehört der von Rokitansky[9] zuerst beschriebene

Zystenkrebs,

dessen Grundlage der Alveolus ist, und der dann entsteht, wenn Krebsgewebe natürliche Zysten, z. B. Hoden und Eierstock, durchbricht und im Inneren weiter wuchert, oder wenn sich an der inneren Seite der Zyste

[1] Würzburg. Verh. II, S. 318.
[2] ibidem, III, S. 124.
[3] 4. Aufl., Berlin 1871, S. 550.
[4] Arch. f. physiol. Heilk., 1856, p. 106.
[5] Over de goed- en kwaadaardige Gezwellen, 1850.
[6] Illustr. med. Zeit., 1852, p. 343 und: Handbuch der pathol. Anat., Bd. I, 2. Aufl., wo auch die Literatur bis 1869 verzeichnet ist.
[7] Handbuch, Bd. I, S. 434.
[8] l. c. S. 165, Bd. III, S. 386, mit Abbild. im Atlas, Fig. 1 und 2.
[9] Handbuch der pathol. Anat., I, S. 306 und 390.

medulläre Wucherungen, in Form von blättrigen, blumenkohlartigen Exkreszenzen entwickeln.

Auch im Knochen hat Rokitansky eine derartige Krebsbildung beobachtet.

Crnveilheir[1]) beschrieb ebenfalls einen solchen Zystencancer. Er hielt jedoch diesen enzystierten Cancer für gutartig und lokaler Natur, da keine Neigung zu Rezidiven bei ihm vorhanden wäre, während der Cancer ohne Zystemmrahmung bösartig und konstitutionell wäre.

Übrigens erkannte Virchow[2]) weder den Zotten- noch den Zystenkrebs als eine selbständige Form an.

Unter der Bezeichnung „Cancer vesicularis" beschrieb dann Schuh[3]) im Jahre 1861 eine Tumor, der aus einem Aggregat von kugligen oder eiförmigen Bläschen verschiedener Größe besteht, die mit einer durchsichtigen, farblosen oder graugelblichen Flüssigkeit gefüllt sind. Schuh hielt diesen Tumor für identisch mit Otto's „Alveolarkrebs", dem „Cancer gélatiniforme" (Laënnec's) und dem „Cancer aréolaire" (Cruveilhier's).

Schuh wendet sich gegen diese letztere Bezeichnung, weil keine Ähnlichkeit mit einer Bienenzelle (alvearium — area) vorhanden wäre, und weil auch bei gutartigen Tumoren oft ein alveolärer Bau beobachtet wird.

Schuh hielt diesen Tumor ebenfalls für gutartiger Natur.

Als „Cancer anormal" bezeichnete Velpeau[4]) einen Tumor, der zuerst gutartig und später bösartig würde, doch verfügte er selbst nur über eine einzige Beobachtung. (Beginn mit bläulichen Flecken, die später erhaben werden.) Andere Autoren teilten weitere Beobachtungen nicht mit.

Auch ein grüner Krebs (Chloroma) wurde im Jahre 1854 von Aran[5]) beschrieben, der ihn an der Dura mater bei jugendlichen, männlichen Personen. die während des Lebens an Blutungen und Taubheit litten, beobachtet hatte. Um Gallenfarbstoff hätte es sich nicht gehandelt, doch wußte Aran nicht anzugeben, woher der grüne Farbstoff stamme. Einige andere Autoren[6]) teilten ähnliche Beobachtungen mit[7]).

Aber es ist fraglich, ob es sich hierbei nicht um ein Gliom gehandelt hat, und ob nicht die grünliche Farbe auf veränderten Blutfarbstoff zurückgeführt werden muß.

Ein deutscher Arzt in Magdeburg. O. Bahrs[8]), stellte im Jahre 1853 eine besondere Form von Krebs als

Panzerkrebs

auf und sprach sich die Priorität zu, weil er in der Literatur niemals die Beschreibung einer derartigen Krebsform gefunden haben will.

[1]) l. c. S. 165, Bd. III, S. 42.
[2]) Virchow's Arch., Bd. I, 1847.
[3]) l. c. S. 118. [4]) l. c. S. 143.
[5]) Arch. gén. de Méd., Oct. 1854, p. 385.
[6]) Z. B. King Balfour (Edinb. Journ., T. XLI, p. 319), Durand Fardel (Bullet. de la Soc. anat., T. XI, p. 195), Paviot et Fayolle (Lyon. Méd., Bd. 81, Nr. 51 bis 53).
[7]) In neuerer Zeit beschäftigte sich wieder ausführlich mit dieser Geschwulst Heyden in seiner Monographie: Das Chlorom. Wiesbaden 1904. (Vgl. weiteres über das Chlorom in Bd. II, S. 248ff.)
[8]) Die Heilung des Scirrhus und Krebses durch neue Geheimmittel. Broschüre von 67 S., 8°. Magdeburg 1853. Wir kommen noch späterhin auf diese Broschüre zurück.

Der Panzerkrebs kommt, nach Bahrs, hauptsächlich an der Mamma vor, besonders nach dem Klimakterium. Die ganze Mamma schwillt an, wird teigig, fällt dann zusammen und ist mit dem Pektoralis marmorhart fest verwachsen. Auf der ganzen Brust bilden sich kleine, weiße Narben, das Aussehen der Mamma ist dem einer Landkarte ähnlich. Der Verlauf ist schmerzlos; nach einigen Wochen schwellen Hals- und Achseldrüsen an, und unter Atemnot erfolgt der Tod. Bei der Sektion fand Bahrs im Thorax eine gelatinöse Ausschwitzung.

Doch gebührt Bahrs nicht das Verdienst als erster diese Krebsform beobachtet zu haben; denn schon vor ihm hatte Velpeau[1]) diese Krebsart als „Squirrhe en cuirasse" beschrieben. (Bahrs will auch als erster eine Abart des Fungus haematodes als Traubenfungus beschrieben haben, bei dem nach Ausrottung der Geschwulst eine Menge, den Weinbeeren ähnliche Fungi rezidivieren.)

Das Sarkom.

Um diese Zeit begann man auch vom Krebs einen Tumor abzusondern und genauer zu erforschen, der bisher unter dem Namen „Sarkom" wohl allgemein bekannt war.

Die alten Autoren verstanden unter „Sarkom" alle Geschwülste, welche auf der Schnittfläche ungefähr das Aussehen von roher Fleischmasse hatten.

So definierte z. B. Galen das Sarkom „Sarcoma est incrementum carnis (*σάρξ — αὔξησις*) in naribus naturae modum exedens".

Eine ganze Reihe von Geschwülsten, gutartiger und bösartiger Natur, wurde unter dieser Bezeichnung zusammengefaßt.

Als man dann später die Geschwülste grob makroskopisch zu sondern anfing, fühlte man das Bedürfnis, mehrere Unterarten des Sarkoms aufzustellen.

So unterschied z. B. Abernethy[2]), wie wir gesehen haben, eine adipöse, pankreatische, zystische, mammilläre, tuberkulöse, pulpöse und karzinomatöse Form des Sarkoms.

Als man nun später den feineren, histologischen Bau der Tumoren kennen lernte, suchte besonders Joh. Müller die Bezeichnung „Sarkom" nur für gewisse Geschwülste zu erhalten, die er auch albuminöses, gutartiges Sarkom, oder „Sarkom mit geschwänzten Körperchen" und „eiweißartige Fasergeschwulst" nannte.

J. Vogel[3]) bezeichnete diesen Tumor als unausgebildete Fasergeschwulst und vereinigte sie mit den Fasergeschwülsten überhaupt.

Um nun die Verwirrung zu beseitigen, die die Benennung Sarkom hervorgerufen hatte, suchte man diese Bezeichnung aus der Nomenklatur der Geschwülste überhaupt zu beseitigen, besonders wurden derartige Versuche von französischen Forschern gemacht.

Lebert[4]) beschrieb diese Tumoren, die durch das Vorkommen von reichlichen Spindelzellen ausgezeichnet waren, als „Tumeurs fibroplastiques ou sarcomateuses".

Aber auch diese Bezeichnung richtete wieder viel Verwirrung an.

So teilte z. B. Velpeau[5]) wiederum die fibroplastischen Geschwülste

[1]) l. c. S. 143, Sect. II, S. 420. [2]) l. c. S. 86.
[3]) Pathol. Anat., S. 184.
[4]) Physiol. pathol., 1845, II, p. 120.
[5]) l. c. S. 143.

ein in solche, welche den Sarkomen der deutschen Autoren entsprachen, und in Kolloidkrebse

Späterhin definierte Houel[1]), welcher die letzte Abteilung des schon erwähnten Werkes von Cruveilhier bearbeitet hat, diese, von Lebert mit „tumeurs fibroplastiques" bezeichneten Geschwülste als:

„Des néoplasmes morbides, formés d'éléments anatomiques analogues à ceux, que l'on rencontre en abondance dans le tissu d'embryon et plus tard dans les cicatrices."

Deshalb glaubte auch Houel, daß die Bezeichnung „tumeurs embrioplastiques" passender wäre, „parceque chez l'embryon ils donnent naissance aux organes, dont ils ne sont que les rudiments". Nur findet die Entwicklung in pathologischer Weise statt.

„Ces mêmes éléments au lieu de suivre l'évolution embryonnaire, forment par leur agglomération des tumeurs, qui ont une tendance continuellement envahissante." . . .

Hier finden wir also schon Anfänge einer Embryonaltheorie in bezug auf die Entstehung der Geschwülste vor.

Histologisch fand Houel als Grundlage der Geschwulst ein „Trame de tissu conjonctif", ferner, runde Zellen, Mutterzellen, längliche Zellen mit einem Kern und freie Kerne.

Diese Tumoren, die von den französischen Autoren zu den homöomorphen Geschwülsten gerechnet wurden, mußten, obwohl sie mit den Krebsen viel Ähnlichkeit hatten, doch sowohl in pathologisch-anatomischer Beziehung, als auch in bezug auf ihren klinischen Verlauf, von den echten Karzinomen getrennt werden.

Wohl haben die „tumeurs fibroplastiques" auch einen „Krebssaft", aber dieser ist transparent, während der Saft des echten Krebses undurchsichtig ist.

Klinisch wachsen diese Tumoren langsam und zerstören nicht die Organe, sondern rufen Krankheitserscheinungen nur infolge der Kompression hervor.

Anfangs glaubte man auch, daß diese Geschwülste nicht generalisierbar wären. Dieser Meinung war beispielsweise Lebert noch im Jahre 1844. Späterhin aber beobachtete man auch bei diesen Tumoren Generalisationen.

So demonstrierte z. B. Larrey[2]) einen solchen Tumor, der sich generalisiert hatte, und schließlich konnte Lebert selbst im Jahre 1851 einen solchen Fall mitteilen[3]).

Anknüpfend hieran, wollen wir noch kurz erwähnen, daß von dieser Tumorengruppe im Jahre 1849 Ch. Robin[4]) eine besondere Abart unter der Bezeichnung „tumeurs avec plaques à noyaux multiples" trennte, Geschwülste, die er besonders im Knochenmark der langen Röhrenknochen, ausgehend von der Spongiosa, beobachtete.

Andere Autoren, wie z. B. Voß und Paget (1853), hatten ähnliche Tumoren als „Myeloide" beschrieben.

Erst Eugen Nélaton[5]) führte für diese Geschwulstart den Namen „Myéloplaxe" ein, eine Bezeichnung, die allgemein von den fran-

[1]) l. c. S. 165, Bd. V, S. 327.
[2]) Bullet. de la Soc. de Chir., T. II, p. 236.
[3]) Bullet. de la Soc. de Chir., T. II, p. 241.
[4]) Comptes rend. de la Soc. de biol., 1849, T. I, p. 150.
[5]) Mém. sur une nouvelle espèce de tumeur benigne des os, ou tumeurs à myéloplaxes. Thèse de Paris. Mars 1860.

zösischen Autoren akzeptiert wurde, auch von Houel, der diese Tumoren beschrieb als: „composées en totalité par des éléments anatomiques spéciaux, qui se rencontrent normalement dans la structure des os, . . . caractérisées par de larges plaques, renfermant plusieurs noyaux munis de leurs nucléoles.“

Allgemein hielt man diese Tumoren für gutartiger Natur; aber Houel trug schon Bedenken gegen diese Auffassung und wurde darin durch mehrere Beobachtungen mit bösartigem Verlauf bestärkt.

Die deutschen Autoren behielten jedoch die Bezeichnung „Sarkom“ für eine Reihe von Geschwülsten bei, welche vorzugsweise „aus den Elementen des embryonalen Bindegewebes bestehen, die schrankenlos wuchern, ohne in reifes Bindegewebe überzugehen“[1]).

Auch die englischen Forscher[2]) bedienten sich der Bezeichnung „Sarkom“ für die eben geschilderten Tumoren, und Paget[3]) teilte die Sarkome in: „Recurring, fibroid, fibro-nucleated und myeloid tumours“ ein.

Nur zwei deutsche Autoren gebrauchten diese Bezeichnung nicht. Schuh[4]) beschrieb die Sarkome als eiweißhaltige Fibroide und drüsige Gallertgeschwülste; er bezeichnete als Sarkom nur solche Geschwülste, in denen er quergestreifte Muskelfasern fand, und Wedl[5]) beschrieb die Sarkome als „embryonale Zellgewebsneubildung“.

Am Schluß der Zeitepoche der Blastemtheorie rechnete man allgemein auch Müller's Karzinom mit den geschwänzten Zellen, „das Carcinoma fasciculatum“ und das „Kollonema“ zu den Sarkomen.

Eine weitere Isolierung des Sarkoms von den Karzinomen unternahm R. Volkmann im Jahre 1858 (vgl. l. c. S. 184). Die Sarkome unterscheiden sich, nach Volkmann, durch das Grobe ihrer anatomischen Struktur und durch ihren klinischen Verlauf vom Krebs. Sarkome haben ihren Ursprung im subkutanen und die Karzinome im submukösen und Drüsengewebe. Auch werden beim Sarkom die Nachbardrüsen nicht infiziert, und die Rezidive entwickeln sich langsamer.

Volkmann hielt die Sarkome für Geschwülste lokaler Natur „gegenüber der infizierenden Kraft des Karzinoms“. Auch könnten Sarkom und Krebs sich nebeneinander entwickeln, als Ausdruck ein und desselben Grundleidens. Volkmann beseitigte auch die vagen Begriffe, wie Fungus cranii und Fungus Durae matris, die bis dahin als selbständige Krankheiten angesehen wurden. Die Gallertkrebse beschreibt er als Myxome und scheidet sie aus der Reihe der Krebse aus, ebenso das Carcinoma alveolare.

Die Stellung, die gegenwärtig das Sarkom in der Onkologie einnimmt, ist von Virchow[6]) begründet worden, der es als eine zur Gruppe der Bindesubstanzgeschwülste gehörige Neubildung bezeichnete, welche durch vorwiegende Entwicklung zelliger Elemente ausgezeichnet ist, und zwar unterschied er nach der Beschaffenheit der Sarkomzellen — ein Spindelzellen-, Sternzellen-, Rundzellen-, und Endothelialsarkom.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die weiteren Schicksale des Sarkoms zu verfolgen. Uns lag nur daran, die Tumoren zu erwähnen, die um diese Zeit von den echten Karzinomen getrennt wurden.

[1]) Vgl. Förster: Handb. d. Allg. pathol. Anat., 1855, Bd. I, S. 219; Rokitansky: (Handb. d. pathol. Anat., I, 1846); Virchow: Virchow's Archiv, 1847; Med. Reform, 1849, Nr. 51; Reinhardt: Anat.-pathol. Unters., 1852, p. 122; Führer: Deutsche Klinik, 1852.

[2]) Z. B. Bennett: On cancer growths, 1849, p. 185.

[3]) Surg. Path., II, p. 155. [4]) l. c. S. 118.

[5]) Grundzüge der Histologie, 1854.

[6]) Die Geschwülste, II, p. 170 und Archiv, Bd. XIII.

Das Kankroid und Epitheliom.

Große Schwierigkeiten verursachten auch zwei Tumorarten, nämlich das Kankroid und das Epitheliom, die man zu dieser Zeit von dem echten Krebs getrennt hatte, in bezug auf ihre Stellung in der Reihe der Geschwülste.

Das Kankroid war von Lebert[1]), weil in diesem Tumor nicht die spezifische Krebszelle gefunden wurde, zuerst als Pseudocancer und späterhin als Kankroid beschrieben worden. Hannover[2]), der gleichfalls ein Anhänger der Lehre von der spezifischen Krebszelle war, hatte denselben Tumor als „Epithelioma" bezeichnet, weil er dessen Zellen als Epithel- und nicht als Krebszellen erkannt hatte.

Ebenso, wie nun bei der Lehre von der „spezifischen Zelle" Anhänger und Gegner auftraten, ebenso entbrannte auch der Streit darüber: Gehört das Kankroid, resp. Epitheliom zum Krebs, oder ist es eine gutartige Geschwulst?

Nun hatte man schon in früheren Zeiten beobachtet, daß manche Krebse, besonders der Haut, sich durch ihren gutartigen Verlauf auszeichneten. In der vormikroskopischen Zeit waren jedoch diese Hautkrebse nicht Gegenstand genauerer Erforschung gewesen. Allgemein bezeichnete man diese Tumoren als Noli me tangere, chancre malin, cancers verruqueux, ulcères rongeants usw.

Le Dran[3]) war der erste Autor, der im Jahre 1757 dem Kankroid, das er als Hautkrebs bezeichnete, eine besondere Stellung wegen seines klinischen Verlaufs gegeben hat.

Percival Pott[4]) hatte im Jahre 1783 den Schornsteinfegerkrebs vom Krebs getrennt und ihn gleichfalls als Hautkrebs beschrieben. Auch andere ältere Schriftsteller, wie z. B. A. G. Richter, Bayle und Cayol, hatten schon auf die verhältnismäßige Gutartigkeit gewisser Hautkrebse aufmerksam gemacht.

Laënnec rechnete die Hautkrebse noch zu den Zirrhen oder Enzephaloiden.

Genauer untersucht wurden diese Tumoren erst durch Johannes Müller (1838), der die Zellen des „Noli me tangere" anders beschaffen fand, als die des Krebses, ferner von Paget[5]), der die Hautkrebse für Hypertrophien der Papillen erklärte.

Ursprünglich hatte Alibert[6]) unter dem Namen „Kankroid" einen Tumor beschrieben, der mit unserem heutigen Keloid identisch ist.

Dadurch nun, daß Lebert diese Bezeichnung für seinen als Pseudocancer beschriebenen Tumor annahm, trat eine Verwirrung ein.

Was verstand nun Lebert unter seinem Kankroid?

Lebert hatte, wie wir gesehen haben[7]), diejenigen Tumoren, welche die „spezifische Krebszelle" nicht enthielten, klinisch aber doch dem Krebse nahe standen, zuerst als Pseudocancer beschrieben. Diese Tumoren enthalten, nach Lebert, keine fremden Elemente, sondern entstehen durch Hypertrophie; er rechnete deshalb den Pseudocancer auch zu den homöomorphen Tumoren und proklamierte seine lokale Natur und verhältnismäßige Gutartigkeit[8]).

[1]) Vgl. S. 134. [2]) Vgl. S. 137. [3]) Vgl. S. 61. [4]) Vgl. S. 89.

[5]) Med. Gaz., 1838, p. 287.

[6]) Description des maladies de la peau. Paris 1814. Wegen der Ähnlichkeit, die die Fortsätze des Tumors mit den Krebsfüßen hatten, nannte Alibert den Tumor zuerst Kankroid, späterhin aber Cheloid (χηλή = Schere oder Kralle).

[7]) Vgl. S. 135.

[8]) Ebenso auch Maisonneuve und Michou. Gaz. des hôp. Jan. 1853.

Im Jahre 1843 hatte aber Hannover[1]), der gleichfalls ein Anhänger der „spezifischen Krebszelle" war, das „Epitheliom" beschrieben, welches wohl krebsartigen Charakter hätte, aber nicht die spezifische Krebszelle enthielt, sondern Zellen, die mehr epithelialer Natur wären.

Lebert mußte nun also zu diesem Epitheliom, gleichsam als einer besonderen Abart seines Pseudocancers, Stellung nehmen.

Im Jahre 1845 gab nun Lebert in seiner „Physiologie pathologique"[2]) eine genauere Beschreibung des Hannover'schen Epithelioma unter der Bezeichnung „Tumeur épithéliale et épidermale", welches er, wie alle Pseudocancer, zu den homöomorphen Geschwülsten zählte. Er grenzte aber dieses Epithelioma nicht, wie Hannover, scharf ab, sondern rechnete dazu eine Menge Geschwülste, welche nur aus hypertrophierten Hautpapillen bestehen, die auf einer durch chronische Entzündung verhärteten Basis sitzen.

Späterhin[3]) nannte Lebert diese Tumorform Warzengeschwulst und Pseudocancer der Haut, weil sie mit der Entstehung der Warzen Ähnlichkeit hatte.

Die runden, aus konzentrischen Schichten eingeschrumpfter Epithelialzellen bestehenden Körper hat Lebert zuerst gefunden, hatte sie aber für junge, unentwickelte Papillen gehalten.

Diese Lebert'sche Deutung wurde von Frerichs[4]) bekämpft, der in den vermeintlichen hypertrophischen Papillen zylinderförmig angeordnete, neugebildete Epithelien erkannte, welche das normale Papillargewebe zum Schwunde bringen.

Frerichs unterschied zwei Stadien des Verlaufs:

1. Beginn als Knötchen mit breiter Basis und glatter Oberfläche, ähnlich den Warzen und Kondylomen;
2. massenhafte Produktion von Epithelzellen, die in die Tiefe wuchern, die Papillen auseinanderdrängen und zum Schwunde bringen.

Frerichs vergleicht diesen Vorgang mit dem der Fettdegeneration der Muskelfasern.

Diese destruierenden Epithelialgeschwülste wurden späterhin von Förster[5]) als sog. Papillome, bei denen er eine einfache, destruierende und ulzerierende Form unterschied, vom Cancer und Pseudocancer als selbständige Tumorengruppe getrennt.

Infolge der Einwände von seiten Frerichs gab Lebert nun die Ansicht von der Entstehung des „Tumeur épithéliale" und „épidermale" aus hypertrophischen Hautpapillen auf und zählte dann das Hannoversche Epithelioma im Jahre 1851 in seiner „Traité prat. des maladies cancér." usw. (S. 611) zu den „Cancroides de la peau", zu denen er aber noch eine Menge anderer Geschwülste rechnete, u. a. auch das Keloid.

Als charakteristisch für diese Kankroide hat Lebert besonders die „globes épidermiques" gehalten, die durch Essigsäure am besten zu erkennen wären.

Die Frage nun: „Ist das Kankroid, resp. das Epitheliom ein echter Cancer, oder nicht", hatte zu vielen, lebhaften Erörterungen Veranlassung gegeben.

Die beiden Hauptvertreter der Lehre von der „spezifischen Zelle",

[1]) Vgl. S. 137. [2]) S. 8, 11, 396 usw.
[3]) Abh. aus dem Gebiete der prakt. Chirurgie und der pathol. Physiologie. Berlin 1848. p. 16, 233, 574 (nach Hannover).
[4]) Über die destruierenden Epithelialgeschwülste. Jenaer Annalen, 1849, Bd. I, p. 3.
[5]) Handbuch der allg. pathol. Anatomie, 1855, Bd. I, S. 273.

Lebert und Hannover, mußten diese Frage verneinen, denn sonst wäre ihre ganze Theorie hinfällig gewesen.

Abgesehen von dem Fehlen der spezifischen Zelle, glaubten beide Autoren auch in dem klinischen Verlauf des Kankroids Unterschiede festgestellt zu haben. Wir haben schon oben erörtert, welcher Art diese Unterschiede nach Hannover waren[1]), und auch Lebert führt derartige klinische Abweichungen an.

Der Pseudocancer ist, nach Lebert, eine homöomorphe Bildung, aus den Elementen der Haut bestehend, lokaler Natur und langsam verlaufend; er hat seinen Ursprung in den oberflächlichsten Teilen der Haut und bildet ein Geschwür mit glattem, oder häufiger warzigem, roten Grunde; die benachbarten Lymphdrüsen sind nicht angeschwollen.

Der „echte Krebs" hingegen ist eine heteromorphe Bildung, hat einen schnellen Verlauf, verursacht eine allgemeine Infektion, geht von den tiefsten Schichten der Kutis aus, bildet Geschwüre mit unebenen Rändern, verjaucht und ruft Anschwellung der benachbarten Lymphdrüsen hervor.

Ebenso, wie es bei der Lehre von der spezifischen Zelle Anhänger und Gegner dieser Lehre gab, ebenso finden wir auch bei der Kankroidfrage Autoren, die die Krebsnatur des Kankroids verteidigten und bekämpften.

Von deutschen Autoren nun hatte Rokitansky, obwohl Lebert's Arbeiten schon veröffentlicht waren, in seinem Handbuch der pathologischen Anatomie, 1846, Bd. I, S. 385, unter der Bezeichnung „Epithelialafterbildung" das Hannover'sche Epithelioma beschrieben und als ein Aftergebilde geschildert, welches ganz und gar aus Zellen besteht, die den Epidermidalzellen oder größeren Epithelialzellen analog sind. Rokitansky hatte das Epithelioma aber noch als eine Varietät des Medullarkrebses angesehen und den Epithelialkrebs nur als mildere Form betrachtet.

Rokitansky war aber der erste Autor, der bei dieser Geschwulstform eine Interzellularsubstanz beschreibt[2]).

„Diese Elemente (scil. Zellen) werden durch eine sehr sparsame, unmerkliche Interzellularsubstanz zusammengehalten, weichen bei mäßigem Drucke oder ohne diesen im Gefolge der Einwirkung von Essigsäure oder anderer Säuren, welche die Interzellularsubstanz auflösen, auseinander."

Dann hatte Ecker[3]) nachgewiesen, daß ein Teil der in der Haut vorkommenden sog. krebsigen Ulzera keine karzinomatöse Textur, sondern die ulzerierender Papillargeschwülste habe.

Mayor[4]) und Lebert[5]) brachten Epithelialkrebs und ulzerierende Warzen in Verbindung und behaupteten, daß ersterer aus letzteren entstehe.

Ecker hatte übrigens als erster die Struktur und die epitheliale Entstehung des Epithelioma erkannt und genauer beschrieben.

Es entsteht, nach Ecker, zuerst eine Hypertrophie und Verlängerung der mit dem Pflasterepithel überall überzogenen Hautpapille, dadurch werden senkrecht stehende Glieder gebildet, aus welchen sich die Papillen herausziehen lassen.

[1]) Vgl. S. 139.
[2]) Handbuch der pathol. Anatomie, 1846, Bd. I, S. 387.
[3]) Archiv f. physiol. Heilkunde, 1844, p. 380.
[4]) Bullet. de la Soc. anat., 1844 und: Recherches sur les tumeurs épidermiques et leurs rélations avec l'Affection cancéreuse. Thèse Paris 1846.
[5]) Physiol. path., 1845, II, 8.

Die vermehrte Epithelialbildung isoliert die Papillen voneinander, besonders an ihrem Ende, während die Epidermisschicht in der Tiefe zwischen den einzelnen Papillen dünner ist.

Ecker machte auch schon auf die Neigung dieser Epitheliome zu Rezidiven aufmerksam.

Der erste Autor nun, der der Frage näher trat, ob das Hannover'sche Epithelioma zu den Krebsen gehöre oder nicht, war C. Bruch.

Da Bruch, wie wir gesehen haben, ein Gegner der spezifischen Zelle war, so glaubte er, das Epithelioma als echten Krebs ansehen zu müssen. Die Epithelial- und die Krebszelle sind, nach Bruch, nur in der Häufigkeit der endogenen Form der Zellen, die allerdings, an der normalen Oberhaut wenigstens, zu den größten Seltenheiten gehört, einander ähnlich. Die Dichtigkeit der Papillen beim Epitheliom beruht, nach Bruch, darauf, daß die eigentliche Substanz der Papille atrophiert und von der überwiegenden Epithelialbildung zusammengedrückt wird. Bruch gibt also eine ähnliche Erklärung für diesen Vorgang ab, wie Frerichs. Im übrigen machte er eine scharfe Unterscheidung zwischen Wucherung der normalen Epidermis und der selbständigen Entwicklung von neugebildeten Zellenmassen mit epithelialem Charakter in der Tiefe des Koriums.

Andere deutsche Autoren wiederum, wie z. B. v. Bärensprung[1]), rechneten das Epithelioma zu der Verruca rhagadoidea (Wasserberg) (breite Warze mit zerklüfteter Oberfläche, wie mit Borsten gespickt). Die Borsten sind, nach v. Bärensprung, die Papillen. Er bestritt die Krebsnatur des Epithelioma.

Auch andere deutsche Forscher erklärten sich gegen die Krebsnatur des Epithelioma, so z. B. Hassenstein[2]), weil besonders der klinische Verlauf, bei dem keine Allgemeinerscheinungen aufträten, dagegen spräche.

Mikroskopisch unterscheiden sich, nach Hassenstein, die Zellen in nichts von den Epidermiszellen; er fand bald ganz junge, bald hornartig vertrocknete Zellen. Ob der Tumor vom Papillarkörper ausginge, ist, nach Hassenstein, fraglich, aber die Anordnung der Zellen ist bei dem Tumor anders als bei der gewöhnlichen Hypertrophie, indem sie parallel zu Blättern geschichtet, senkrecht oder unter Winkeln, auf dem erzeugenden Boden stehen.

G. Gluge[3]) wiederum hielt das Epithelioma für eine Form des „primitiven, kanzerösen Geschwürs", entstehend aus Schleimhautfollikeln und eine käsige Masse enthaltend, die sich allmählich vermehrt und die übrigen, mit der Schleimhaut oder Haut in Verbindung stehenden Gewebe inflitriert und dadurch eine Verdickung und Verjauchung hervorruft.

So schwankten die Meinungen über das Kankroid und das Epitheliom hin und her. Man konnte sich weder über eine genaue Definition, noch über den Charakter dieser Tumoren einigen, da veröffentlichte im Jahre 1849 John Hughes Bennett[4]) seine Schrift: On cancerous and cancroid growths. Edinburgh 1849.

Bennett faßte unter dem Begriff „Kankroid" alle Gebilde zusammen, die „krebsigen Charakter bei nicht krebsigem Bau haben", während Lebert nur durch den Mangel der spezifischen Zelle veranlaßt wurde, sein Kankroid aufzustellen.

Demgemäß konnte also Bennett den Begriff Kankroid weiter aus-

[1]) Beitr. zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut. Leipzig 1848.
[2]) l. c. S. 175.
[3]) Atlas der pathol. Anatomie.
[4]) John Hughes Bennett, 1812—1875, Neuropatholog in Edinburg.

dehnen. Er unterschied sogar ein knorpliges (Enchondrom), fettgewebiges und tuberkulöses Kankroid.

Nach Bennett sehen die jungen Epidermiszellen genau so aus wie die Krebszellen, wenn sie einzeln untersucht werden. In Massen aber, in einem Serum untersucht, haben die Epithelialzellen die Neigung, sich zu gruppieren und zusammenzuhängen, alle haben sie gleiches Volumen, während die Krebszellen nicht zusammenhängen und verschiedenes Volumen haben.

Die Epidermiszellen bilden konzentrische Epidermiskugeln, bestehend aus Lamellen abgeplatteter Epithelien, und hüllen einen Brutraum ein, der angefüllt ist mit jungen Epithelien, Elementarkörnchen und Interzellularsubstanz.

Klinisch unterschied Bennett drei Formen seines Kankroids:

1. Entartung gewöhnlicher Warzen,
2. Anfang als Geschwür,
3. Anhäufung von Epithelialzellen an den Ausführungsgängen der Follikel, Verstopfung derselben und Bildung einer Zyste.

Diese drei Vorgänge faßte Bennett unter der Bezeichnung „Epithelialkankroid" zusammen.

So haben wir also nunmehr ein Lebert'sches, ein Bennett'sches Kankroid und das Hannover'sche Epithelioma, — aber jeder Autor beschreibt etwas anderes.

Die Verwirrung in der Terminologie war durch die Bennett'sche Veröffentlichung noch größer geworden und erinnert lebhaft an die Konfusion, die früher in bezug auf die Fungusfrage geherrscht hatte.

In dieses Chaos von Verwirrtheit suchte nun Virchow Klarheit zu bringen.

Virchow[1]) hatte den Krebs histologisch als eine Geschwulst mit alveolärem Bau definiert, bei der die Wandungen der Alveolen aus Bindegewebe, — der Inhalt aus Zellen oder Kernen mit flüssiger Interzellularsubstanz besteht. Demgegenüber stehen Geschwülste, die auch alveolären Bau haben, aber ganz und gar aus Zellen bestehen[2]). Diese Tumoren nennt Virchow, ebenso wie Lebert, Pseudocancer oder Kankroid*).

In einer besonderen Abhandlung: „Über Cancroide und Papillargeschwülste"[3]), sucht Virchow den Nachweis zu führen, daß die papillare Hypertrophie mit der enormen Zellenwucherung an der Oberfläche allein noch kein Kankroid darstelle. Dieses besteht vielmehr darin, daß sich im Inneren der erkrankten Gewebe und Organe Höhlenalveolen bilden, die mit Zellen von epidermoidalem Charakter angefüllt sind.

Die Höhlen sind groß und von den Alveolen des wahren Krebses dadurch zu unterscheiden, daß sie inmitten der alten Gewebsbestandteile auftreten ohne jene neugebildete Bindegewebsschicht, welche die Wand der Krebsalveolen konstituiert.

[1]) Med. Reform, 1849, Nr. 51, S. 279.

[2]) Vgl. auch die Definition von Rokitansky, S. 198.

*) Diesen alveolären Bau des Kankroids hatte auch schon Küss (Gaz. méd. de Strassbourg, 1845, p. 109) beschrieben: „Le cancroïde des téguments (Epidermis, des lèvres, de la langue etc.) montre souvent un arrangement particulier, c'est le groupement de ses éléments autour d'une quantité d'axes fictives, d'où résulte l'aspect de cylindres, de filaments régnant dans la tumeur depuis la profondeur jusqu'à la surface etc." (vgl. auch Dupuy: Du Cancroïde, Thèse de Paris, 1855, p. 16).

[3]) Verhandl. der phys. med. Gesellsch. in Würzburg, 1850, Bd. I. p. 107.

Wie sie groß sind, sind sie auch gewöhnlich sparsam, und ihr Inhalt ist nicht milchig oder rahmig, sondern dick, schmierig und käsig.

Virchow sucht dann weiter die nahe Verwandtschaft der Cholesteatome mit den Kankroiden darzutun[1]).

Die Kankroidalveolen sind, nach Virchow, in ihren Strukturverhältnissen nicht von den Cholesteatomen zu unterscheiden, und wahrscheinlich ist dieses, nach Virchow, nur als eine besondere Form der Kankroidbildung zu betrachten.

Die jungen Cholesteatomperlen unterscheiden sich auf einer gewissen Höhe der Ausbildung nicht von den Atherom- und Kankroidperlen, alle drei sind stülpige, lamellöse Gebilde, aus platten Epidermiszellen bestehend (Globes épidermiques Lebert's).

Die geschichteten Epidermiskugeln können daher, nach Virchow, nicht länger als besondere Eigentümlichkeit des Kankroids betrachtet werden.

Nur die Vereinigung dieser beiden Vorgänge, nämlich der papillären Wucherung und der Alveolenbildung, ruft erst die Bösartigkeit hervor.

Virchow zählte das Kankroid zu den Karzinomen, und nur aus klinischen Gründen sei das Kankroid vom Karzinom zu unterscheiden, weil das Kankroid sich seltener, wie wir nachher noch sehen werden, der Krebs aber gewöhnlich generalisiere; außerdem würde, nach Virchow, das gefäßhaltige Bindegewebsgerüst beim Karzinom neu gebildet, während das Kankroid alte Gewebe infiltriere.

Virchow machte bekanntlich keinen Unterschied zwischen Krebs- und anderen Zellen, und dadurch glaubte Hannover die von Virchow beobachteten Metastasen erklären zu können.

Zu den Kankroiden rechnete Virchow auch eine Reihe von Schleimhautschwämmen, namentlich die sog. Zottenkrebse der Harnblase, des Magens und der Luftröhre und den Fungus Durae matris.

Nach Hannover beschreibt nun Virchow die Form des Epithelioms, welches Wurzeln in die unterliegenden Gewebe geschlagen hat. Die Alveolenbildung ist, nach Hannover, nur akzessorisch und nicht charakteristisch.

Virchow spricht von „epidermoidalen Zellen", aber zwischen diesen und den wahren Epithelialzellen wäre doch, nach Hannover, ein großer Unterschied. Der Annahme Virchow's, daß das Kankroid ohne alle papilläre Hypertrophie entstehen könne, indem sich im Knochen Alveolen bilden, die sich mit „epidermoidalen Zellen" anfüllen, widerspricht Hannover, da nach seiner Ansicht eine Neubildung von Epithelialzellen in einem geschlossenen Raume, wo solche Zellen normalerweise nicht vorkämen, unmöglich ist, und Hannover wundert sich über eine solche Hypothese eines mit der Zellentheorie so wohl vertrauten Beobachters.

Unter der Bezeichnung „flacher Krebs" hatte Schuh[2]) das Virchow'sche Kankroid beschrieben (Wattmann's moosartiger Parasit). Schuh unterschied eine azinöse und papilläre Form, und zwar ist der warzenähnliche Krebs identisch mit dem Hannover'schen Epithelioma.

Dadurch wurde nun die Terminologie wieder kompliziert.

Die Kankroidfrage beschäftigte zu dieser Zeit die Krebsforscher aller Länder.

[1]) Vgl. auch: Über Perlgeschwülste. Virchow's Arch., Bd. 8, 1855, S. 371.
[2]) Vierteljahrsschrift für die prakt. Heilkunde. Prag 1851. p. 58.

Unter den deutschen Autoren widmete dieser Frage seine Aufmerksamkeit besonders Förster[1]), der die Selbständigkeit der primären Entwicklung der Epithelialkrebse, ihre Unabhängigkeit von den normalen Epithelialauskleidungen und die nahe Verwandtschaft mit den gewöhnlichen Karzinomen nachzuweisen suchte.

Förster definierte pathologisch-anatomisch das Kankroid als einen Tumor aus neugebildeten, plattenförmigen Zellen mit ursprünglich stets azinöser Anordnung und eingebettet in ein faseriges Stroma.

Der Unterschied zwischen Kankroid und Karzinom in histologischer Beziehung ist, nach Förster, folgender:

Das Kankroid ist eine Geschwulst aus typisch angeordneten Epithelialzellen, die erst in normales Bindegewebe, später in die Alveolen eines neugebildeten Stromas eingebettet sind, während das Karzinom einen Tumor darstellt, in welchem die Alveolen des Stromas mit indifferenten und ungeordneten Zellmassen angefüllt sind.

E. Wagner[2]) bezeichnete deshalb auch das Kankroid als Krebs mit regelmäßiger Zellenlagerung.

Man hatte also bisher vor allem versucht, das Kankroid resp. das Epitheliom in seiner histologischen Struktur zu erkennen und vom Karzinom pathologisch-anatomisch zu trennen und hatte sich allgemein dahin geeinigt, als Epitheliom einen Tumor zu bezeichnen, bei dem eine Wucherung des Papillarkörpers stattfindet mit konzentrischer Ablagerung von Epithelialzellen, die man als Nester bezeichnet hat.

Viele deutsche Autoren bemühten sich nun, einzelne genauere histologische Einzelheiten bei der Entwicklung des Epithelialkrebses zu erforschen.

Julius Bessel[3]) z. B. suchte besonders den Unterschied zwischen der Entwicklung normaler Horngebilde und eines Epithelialkrebses festzustellen und kam durch vergleichende Studien, besonders am Hufe der Pferde, zu folgendem Ergebnis:

Normal gehen die Papillen nicht über das Rete Malpighi hinaus. Beim Krebs jedoch dringen sie bis zur Oberfläche vor und gehen in die Hornschicht. Die Hornmasse selbst ist in konzentrischen Schichten um die Papillen geordnet. Zwischen den Hornröhren finden sich Hornzellen locker aufgeschichtet (die sog. Nester der Pathologischen Anatomen).

Bisher hatte man also besonders eine papilläre Form des Epithelioms beschrieben und als charakteristisch für diese Art die typisch angeordnete Epithelmasse (Globes épidermiques Lebert) (vgl. S. 197) angesehen, — nicht zu verwechseln mit seinen „Globules épidermiques" (vgl. S. 134), — die identisch sind mit den Bruträumen mit konzentrischer Schichtung Virchow's[4]) — (Alveolen Rokitansky's — Faserkapseln Vogel's); ferner wurden als charakteristisch für das Epitheliom, Säulen oder Keulen hingestellt, die man zuerst als hypertrophische Papillen ansah, die aber Frerichs[5]) als Epithelialzylinder erkannt hatte.

[1]) Illustr. med. Ztg., 1853, III, p. 57. Handb. der allg. pathol. Anatomie, 1855, Bd. I, S. 289. Virchow's Archiv, 1858, Bd. 14, p. 91.

[2]) Archiv f. physiol. Heilkunde. N. F. 1859. p. 246.

[3]) Beitrag zur pathol. Anat. des Epithelialkrebses, mit besonderer Berücksichtigung seiner Bildung im Vergleich zur Bildung und zum Wachstum normaler Horngebilde. (Studien des physiol. Instituts zu Breslau.) Herausgegeben von K. B. Reichert. Leipzig 1858.

[4]) Vgl. S. 147.

[5]) Über die destruierenden Epithelialgeschwülste. (Jenaer Annalen, 1849, Bd. I.)

Führer[1]) war nun der erste Autor, der auch eine follikuläre Form des Epithelioms, die von den Haarpapillen ausgeht, beschrieben hat. Seine Beobachtungen machte er am Epithelialkrebs der Unterlippe. Er konnte beobachten, daß zuerst eine Obliteration der Follikel mit Ausstoßung der alten Haare stattfindet. Der Haarkeim wächst in die Tiefe, durchbricht den Haarbalg, dringt in die Weichteile und verästelt sich dort.

Der Zylinderepithelkrebs.

Bisher hatte man also das Kankroid und das Epitheliom mit seiner papillären und follikulären Form beobachtet, und man war sich darüber einig, daß diese Tumoren, welche epidermisähnliche (epidermoidale Virchow's) Zellen enthalten, ihren Sitz und Ursprung auf der Haut hätten.

Bald darauf beschrieb als erster Autor Bidder[2]) (in Dorpat) im Jahre 1852 einen glatten Tumor am Pylorus und Duodenum, der aus Zylinderepithelien, einigen Körnchen, Faserzellen und aus Gefäßen zusammengesetzt war. Zwischen den Zellen fand er neues Bindegewebe. Die Zylinderepithelien hielt er aber für die Träger der Neubildung; durch Zerfall und Fettmetamorphose der Zylinderepithelien bilden sich die Körnchenzellen. Bidder zählte diesen Tumor zu den Epithelialkrebsen.

Nun hatte allerdings schon im Jahre 1851 Reinhardt[3]) eine ähnliche Geschwulst beobachtet und beschrieben, hatte aber ihre Zusammensetzung aus Zylinderepithelien nicht erkannt.

Die Beobachtungen Bidder's wurden bald von anderen Autoren bestätigt, z. B. von Robin[4]) und von Virchow[5]), der diese Tumoren mit „Drüsenazinis" vergleicht, nur daß das Ende nicht immer abgerundet, sondern zuweilen zugespitzt ist. Virchow rechnete diese Tumoren zu den Kankroiden.

Diese Tumoren wurden als Zylinderepithelkrebs oder als Zylinderepithelialkankroid in die Pathologie des Krebess eingeführt und erwarben sich hier ihr Bürgerrecht.

Auch Förster reihte diese Tumoren in die Gruppe der Kankroide ein, und er hat mehrere Präparate genauer untersucht und beschrieben[6]).

Makroskopisch haben diese Tumoren, nach Förster, Ähnlichkeit mit dem Markschwamm, mikroskopisch bestehen sie aber wesentlich aus Zylinderepithelien mit azinöser Anordnung.

Das Kankroid bildet sich, nach Förster, aus einer Anzahl isolierter, azinöser Körper. — Die wichtigsten Formen sind diejenigen, die aus Plattenepithelien zusammengesetzt sind, eine Membrana propria aber nicht besitzen.

Der Zylinderepithelkrebs setzt sich ebenso zusammen, — nämlich aus einem Faserstroma, in dessen Räumen genau typisch geordnete, aus Epithelien gebildete, azinöse Körper sich befinden; nur sind an Stelle der Plattenepithelien hier Zypinderepithelien.

[1]) Deutsche Klinik, 1851, Nr. 33/34.

[2]) Müller's Archiv, 1852, H. 2, S. 178.

[3]) Charitéannalen, 1851, II. Über die Hypertrophie der Drüsenfollikel der Intestinalschleimhaut.

[4]) Gaz. des Hôp., 1857, Nr. 41.

[5]) Gaz. méd. de Paris, 1855 (7. April). Wir kommen noch auf diese Abhandlung Virchow's zurück.

[6]) Virchow's Arch., 1858, Bd. 14, S. 91. Das Zylinderepithelialkankroid und sein Verhältniß zum Plattenepithelcancroid der Haut. (Hauser: Das Zylinderepithelcarcinom usw., Jena 1890, S. 14 schreibt die Priorität mit Unrecht Förster zu.)

Auf Grund dieser histologischen Struktur zählte also auch Förster den Zylinderepithelialkrebs zu den Kankroiden.

Die histologischen Untersuchungen des Kankroids, Epithelioms und Zylinderepithelkrebses waren nunmehr zu einem gewissen Abschluß gebracht, nicht aber die Frage, ob diese Tumoren echte Krebse wären oder nicht.

Um dieses Problem zu lösen, mußte man besonders charakteristische Eigenschaften des echten Krebses in Betracht ziehen, nämlich, ob das Kankroid Krebssaft enthielte, und ob es die Gewebe infiltriert und die Fähigkeit sich zu generalisieren besäße.

Krebssaft hatte Hannover[1]) in seinem Epithelioma auch gefunden, und er hatte auch bereits als Unterscheidungsmerkmal vom Krebssaft des echten Krebses große Epithelialzellen im Inhalt dieses Saftes beschrieben.

Auch andere Forscher fanden Krebssaft im Kankroid, doch glaubten sie, daß derselbe anders beschaffen wäre, wie beim echten Krebs. Während bei dem echten Krebs der Saft nicht durchsichtig ist, opalesziert und mit Wasser emulgierbar ist, wollen Virchow und Cruveilhier gefunden haben, daß der Kankroidsaft durchsichtig und hell ist.

Nach Cruveilhier findet man immer Krebssaft im Kankroid, und die Quantität desselben ist für die Malignität maßgebend.

Während die deutschen Forscher allgemein das Kankroid zu den echten Krebsen rechneten, waren die englischen Autoren geteilter Meinung.

Paget[2]) z. B. war der Ansicht Virchow's, daß das Kankroid mit dem Cancer identisch sei, während Laurence[3]) von dem Epithelioma sagt: „Epithelioma is a Local Disease (quite distinct from cancer), and if it is completely removed before any affection of the lymphatic glands, the Patient becomes permanently cured."

Auch die französischen Autoren teilten sich in zwei Gruppen. Velpeau und Michou[4]) hielten das Kankroid für einen echten Krebs, während Lebert und seine Anhänger das Kankroid für einen gutartigen Tumor erklärt hatten.

Um diese Frage entscheiden zu können, bemühte man sich zunächst, die Ausbreitung und das Wachstum des Kankroids zu erforschen. Besonders studierten diesen Vorgang französische Forscher.

Man fand zwei Ausbreitungswege[5]) des Kankroids, nämlich:

1. Propagation en profondeur et aux organes voisins.

---

[1]) Vgl. S. 139.

[2]) Lectures on Tumours, 1852.

[3]) l. c. S. 13 , p. 124. Interessant in diesem Werke ist ein im Anhang mitgeteilter Brief von Hannover an Laurence. In diesem Briefe teilte Hannover mit, daß in England von zehn an Epitheliom erkrankten Menschen nur einer gerettet wird, während in Kopenhagen nur einer von zehn stirbt. In England wäre daher das Epithelioma immer bösartig. In Kopenhagen wäre auch das Epithelioma an den Extremitäten und am Penis sehr selten, niemals hatte es Hannover am Skrotum beobachtet.

[4]) Du cancer cutané. Thèse de concours. Paris 1848. (Vgl. auch Küss: Gaz. méd. de Strassbourg, 1845, p. 109.)

[5]) Vgl. Heurteaux: Du Cancroide en général. Thèse, Paris, 1860. 163 S., 4° und 1 Tafel. (Sehr ausführliche Arbeit mit eigenen Untersuchungen und Beobachtungen.) Dupuy: Du Cancroide ou cancer épithéliale surtout au point de vue de la généralisation. Thèse de Paris 1855.

Die Struktur des Nachbargewebes wird verändert, und die Epithelien dringen ein; am leichtesten infiltriert das Kankroid das „Tissu cellulaire", je reicher ein Organ an Bindegewebe ist, desto leichter dringt das Kankroid vor. Das Kankroid breitet sich mehr der Fläche nach aus, folgt den Muskelfibrillen, durchsetzt aber in diesen zuerst nur das Bindegewebe, später erst die Muskulatur selbst. Dann atrophiert diese und durch eine „Altération regressive" wandelt sie sich in „Gouttelettes huileuses" (Heurteaux) um. Heurteaux fand auch „Petits prolongements", die sich ins Gesunde hinein erstreckten und hielt diese für die Ursache der Rezidive. Auch in die Knochen dringt das Kankroid auf dem Wege des Bindegewebes, der Nerven und Gefäße ein.

2. Propagation ganglionnaire.

Diese Ausbreitungsweise gab nun zu vielen Erörterungen Veranlassung.

Lebert[1]) hatte wohl ebenfalls diesen Ausbreitungsweg beim Epitheliom beobachtet, doch so selten (unter 90 Fällen nur sechsmal), daß auch diese Affektion der Lymphdrüsen seine Auffassung von der Gutartigkeit des Kankroids nicht zu erschüttern vermochte.

Späterhin[2]) modifizierte Lebert allerdings seine Ansichten: „L'affection épidermique peut récidiver dans les ganglions, qui sont en rapport avec la région, mais jamais ailleurs", und in seinem Hauptwerk[3]) verteidigte er die lokale Natur des Kankroids folgendermaßen:

„Cette infection, que nous venons de signaler et que nous avons décrite avec beaucoup de détails, est cependant tout à fait locale, elle se fait par simple propagation partout des tissus superficiels vers les tissus profonds et ne dépassant par la zone des ganglions lymphatiques les plus rapprochés. Jamais nous n'avons vu d'infection générale de l'économie dans les endroits éloignés du point de départ, comme dans le vrai cancer."

Lebert gibt also eine Affektion der benachbarten Lymphdrüsen beim Kankroid zu, und diese Beobachtung wurde auch von anderen französischen Forschern bestätigt, z. B. von Broca[4]) und Ricord[5]).

Damit war wenigstens teilweise eine gewisse Malignität des Kankroids von Lebert und seinen Anhängern anerkannt.

Aber, die allgemeine Generalisation wurde sowohl von Lebert, als auch von Broca, noch im Jahre 1858/59 geleugnet. „Le Cancroide", sagte Broca[6]), „est une tumeur, — le Cancer est une maladie."

Doch brachten bald andere Forscher Beweise auch für die „Infection viscerale" des Kankroids. Der erste Beobachter einer derartigen allgemeinen Generalisation war Paget (im Jahre 1853). Doch weit beweiskräftigeres Material sandte Virchow an Velpeau, gelegentlich der bald zu erwähnenden Diskussion im Jahre 1854.

Die Präparate Virchow's wurden in dem Musée Dupuytren aufbewahrt.

Die interessanten und wichtigen Mitteilungen, die Virchow an Velpeau schriftlich, unter Übersendung der Präparate, gemacht hat, wurden dann von Velpeau in der Gazette Médicale de Paris, 1855, p. 208, wörtlich mitgeteilt, unter dem Titel: „Trois observations de Tumeurs épithéliales généralisées".

[1]) Physiol. pathol., 1845.
[2]) Bullet. de la Soc. anat., 1851, T. 26, p. 152.
[3]) Traité des malad. cancér. Paris 1851. S. 687.
[4]) Thèse de Paris, 1849, p. 55 (beim Lippenkrebs). Vgl. auch l. c. S. 163.
[5]) Bullet. de la Soc. anat., 1853, Bd. 28, p. 380.
[6]) Bullet. de la Soc. anat., T. 28, p. 380 und: Bullet. de la Soc. chir., T. V, p. 82.

Es verlohnt sich wohl, aus diesem interessanten Aktenstücke einige Einzelheiten hervorzuheben*).

Bei der ersten Beobachtung Virchow's handelte es sich um ein Ulcère cancroïde de la lèvre supérieure et gauche — Exstirpation. — Tumeurs cancroïdes des ganglions lymphatiques — Exstirpation. — Tumeur cancroïde de la clavicule gauche, de cinquième et huitième côtes droites du poumon et des ganglions bronchiques gauches, du coeur du foie et des reins — bei einem 73jährigen Fischer.

Die mikroskopische Untersuchung des Tumors ergab folgenden Befund.

„L'infiltration toute entière s'annonce comme composée d'éléments épidermiques, dont la qualité varie cependant d'après l'âge de chaque place en particulier. On trouve au centre des tubérosités plus anciennes, des cellules épidermiques extraordinairement volumineuses et plates, disposées en couches en partie stratifiées, en concentriques, qui forment les 'globes épidermiques', déjà connus."

„A ces places, les cellules ont une apparence grumeuse, jaune trouble, des noyaux très gros, avec des contours très nets, simples ou divisés et les nucléoles très gros, brillants un seul ou plusieurs à la fois. Plusieurs de ces cellules contiennent des vésicules sphériques, en partie steriles et en partie renfermant des éléments secondaires.

Aux places les plus jeunes et aux environs des tubérosités les plus grosses, les cellules prennent déjà une forme plus ronde et sont plus petites. . . ."

Bei der zweiten Beobachtung handelte es sich um „Tumeurs cancroïdes épithéliales de l'estomac, du rectum et du rein gauche" bei einem 75jährigen Mann.

Mikroskopisch fand Virchow den Tumor aus „Zylinderepithelien" zusammengesetzt.

Die dritte Beobachtung betraf:

„Tumeurs cancroïdes aréolaires pultacées de l'utérus, des ovaires, des trompes, de la vessie, des uretères et des reins; Infiltration cancroïde vermiforme des vaisseaux lymphatiques du péritoine, des poumons et des bronches, des ganglions inguinaux, lombaires médiastinaux, bronchiques et jugulaires; des vermicelles cancroïdes éclos, des vaisseaux lymphatiques du péritoine et des bronches" — bei einer 48jährigen Wäscherin.

Mikroskopisch fand Virchow bei dieser Geschwulst:

„Cellules très développées, variant selon les diverses plaies par leur volume, leur forme et leur âge."

In den Areolen fand er „des débris grumeleux et graisseux", in den engen Maschen gut erhaltene Zellen:

„Elles portent un caractère mixte d'épiderme et d'épithélium particulier à l'épithélium de transition, qui se trouve au vagin."

Diese drei ausführlich und gut beschriebenen Beobachtungen von allgemeiner Generalisation sämtlicher bisher bekannter Kankroidformen waren unantastbare Beweise für die Malignität der Kankroide und für ihre Identizität mit dem echten Cancer.

Auch französische Forscher, wie z. B. Ollier[1]), konnten Beweise

*) Vgl. auch: Jean-Nicolas Dupuy: Du Cancroïde ou Cancer épithéliale. Thèse de Paris, 1855 (Dupuy war damals in Würzburg unter Bamberger tätig, aus dessen Abteilung die Präparate stammten). Vgl. auch: Victor Joseph d'Hôtel: Du Cancroïde. Thèse de Paris, 1855. Vgl. auch Bd. IV (Operative Behandlungsmethoden), S. 39, Anm.

[1]) Recherches sur la structure intime des tumeurs cancéreuses: Thèse de Montpellier, 1856, p. 79.

für die Generalisation der Kankroide bringen, und bald häuften sich zahlreiche derartige Beobachtungen.

Die drei großen Probleme der Krebspathologie zur Zeit der Blastemtheorie, nämlich:

1. die Spezifizität der Krebszelle,
2. die Malignität der Pseudocancer,
3. die Heilbarkeit des echten Krebses,

hatten wohl eine Menge Forscher zum Studium angeregt, aber ein definitives Resultat war durch ihre Arbeiten nicht erzielt worden. Nach wie vor schwankten die Ansichten über diese drei Probleme hin und her.

Da stellte nun die Akademie der Medizin in Paris diese Themata im Jahre 1854 zur Diskussion. Am 26. September 1854 begann die denkwürdige Sitzung, die mit Unterbrechungen fast 4½ Monate dauerte; fast alle hervorragenden, medizinischen Forscher Frankreichs beteiligten sich an diesem Redekampf.

Allerdings wurden diese Fragen in sehr einseitiger Weise behandelt, indem fast nur die Arbeiten französischer Forscher berücksichtigt wurden, von den Arbeiten deutscher Autoren nahmen die Redner nur wenig oder gar keine Notiz.

Es griffen in die Debatte ein, unter anderen besonders Robert und Velpeau, ferner Gerdy, Larrey, Leblanc, dann Mandl[1]), Jobert, Cloquet, Malgaigne, Barth, Amussat, Delafond (Tierarzt), Bouillaud, Hervey u. a.

Es bildeten sich hauptsächlich zwei Parteien:

1. Anhänger von Robert, — zu ihnen gehören die zuerst genannten Forscher und
2. Anhänger von Velpeau, der besonders die Kliniker auf seiner Seite hatte, — zu ihnen gehören die zuletzt genannten Männer.

Die erste Gruppe, die fast aus lauter Histologen bestand, verteidigte die Lebert'sche Lehre von der Spezifizität der Krebszellen und der Unheilbarkeit des Krebses und stellte die Diagnose auf Krebs ausschließlich auf Grund mikroskopischer Untersuchung; der Pseudocancer wurde für gutartig gehalten. Der Krebs wird als: „Une disposition vitale morbide spéciale" bezeichnet, histologisch charakterisiert durch eine Anhäufung von normalen Elementen in Körpergegenden, wo sie im Normalzustande nicht hingehören.

Velpeau hingegen und seine Anhänger bekämpften diese Ansichten, benutzten das Mikroskop nur als Hilfsmittel zur Stellung der Diagnose, während der klinische Befund ausschlaggebend war.

Angeregt wurde diese Diskussion durch einen Bericht von Jobert de Lamballe, der aus der Praxis eines Arztes (Pamard in Avignon), der Akademie die Mitteilung machte, daß dieser ein Enzephaloid am Oberschenkel eines 17 Monate alten Kindes vollständig geheilt hätte.

Robert jedoch hielt an der Unheilbarkeit des Krebses fest und mit ihm alle Histologen. Fast drei Viertel aller Pariser Ärzte ergaben sich infolge dieser Lehre der Histologen einem therapeutischen Nihilismus, durch den sie von jeder Operation eines Krebskranken abgehalten wurden.

Robert beruft sich als Beweis für seine Behauptungen auf die Statistiken von Monro[2]) (100% Rezidive bei 60 Fällen), Mayor (unter 100 Fällen 95 Rezidive) und Broca (unter 19 Operierten 100% Rezidive).

[1]) Bullet. de l'Académie, 30. Sept. 1854; 31. Januar 1855. Anhänger der Diathesenlehre, führte zuerst die Müller'sche Lehre in Paris ein.
[2]) Vgl. S. 81.

Wo von Heilungen berichtet wird, glaubt Robert dies einer falschen Diagnose zuschreiben zu müssen. Er war ein überzeugter Anhänger von der Spezifizität der Krebszelle und glaubte, daß das Charakteristische an derselben wäre,

1. viel freie Kerne,
2. das große Volumen, die eigene Form mit großem Kern und 1—3 Kernkörperchen.

Großes Gewicht legte Robert besonders auf das große Volumen der Zellen.

Delafond behauptet gerade auf Grund dieser Verschiedenheit des Volumens die Nichtspezifizität der Krebszelle, die er für ein mit dem spezifischen Krebssaft gefülltes Bläschen hält.

Velpeau hingegen bestritt die Spezifizität der Krebszelle und bekämpfte die Lehre von der Unheilbarkeit des Krebses. Zweihundert Patientinnen, die er wegen Mammakarzinom operierte, hatte Velpeau 5 Jahre lang rezidivfrei gesehen, und zwanzig Operierte hat er bis 25 Jahre lang beobachten können, ohne daß ein Rezidiv eingetreten wäre.

Robert hält Velpeau für einen glücklichen Operateur und zweifelt, ob derselbe auch immer die richtige Diagnose gestellt hätte.

Velpeau macht den Histologen den Vorwurf, daß sie sich ausschließlich auf das Mikroskop bei der Stellung der Diagnose „Krebs" verließen, während die Chirurgen auch die klinischen Erscheinungen zu Hilfe nahmen. Dann wendet er sich gegen die Lehre von der spezifischen Zelle und macht sich lustig über die „Micrographes purs" und über die „Cliniciens purs". Il y a aussi de Micrographes de la cellule et du noyau!

Man muß, nach Velpeau, bei der Diagnosenstellung das Gesamtbild in Betracht ziehen und nicht die einzelnen mikroskopischen Elemente.

Man kann eine Zelle, sagt Velpeau, die so verschiedene Formen vereint und auch bei nicht krebsigen Tumoren vorkommt, nicht als eine spezifische Zelle bezeichnen.

Als Beweis für seine Behauptung führt er ein Beispiel an, wo er bei einer 40jährigen Dame einen sog. Squirrhe lardacé, einen der bösartigsten Tumoren, operierte und Rezidiv voraussagte. Fünf Histologen untersuchten den Tumor und keiner fand Krebszellen; trotzdem ging die Frau bald an einem Rezidiv und Kachexie zugrunde.

Velpeau hält die Krebszelle für ein sekundäres Produkt; — er vermutet noch ein „spezifisches Element", welches er aber nicht hat finden können.

Velpeau macht den Histologen ferner den Vorwurf, daß sie unter homöomorphen Tumoren alle möglichen Geschwülste zusammenwerfen, selbst solche, die nach Velpeau's klinischer Beobachtung höchst bösartig verlaufen, obwohl sie nur Epithelialzellen enthalten.

Klinisch ist, nach Velpeau, die Unterscheidung von homöomorphen und heteromorphen Tumoren nicht zu halten. Diese Einteilung hätte nur große Konfusion verursacht, und Velpeau nennt sie direkt ein „Unglück" für die Krebspathologie.

Damit kommt nun Velpeau auf die Frage der Bösartigkeit der Pseudocancer, — d. h. der Epithelialtumoren (cancroide), — die die Histologen für gutartig hielten, die Velpeau aber für ebenso bösartig hält wie die echten Karzinome.

Unterstützt wurde diese Behauptung Velpeau's in der Akademie von Michon und besonders von Delafond, der Epitheltumoren von wahrhaft bösartigem Charakter bei Esel und Maulesel beobachtet hatte.

Besonders beweiskräftig hielt aber Velpeau für seine Behauptung die schon vorhin mitgeteilten Beobachtungen Virchow's von der Generalisation der Kankroide.

Durch diese Beweise und durch die Demonstration der anatomischen Präparate trugen bei dieser Diskussion Velpeau und seine Anhänger den Sieg davon.

Die deutschen Mikroskopiker hatten die Waffen geliefert, um die französische Mikrographie zu besiegen.

Die Lehre von der spezifischen Zelle hatte den Todesstoß erhalten, — das Kankroid wurde als ein bösartiger Tumor anerkannt, — die Heilbarkeit des Krebses wurde nicht mehr so pessimistisch angesehen.

Somit war die Kankroidfrage wieder zu einem gewissen Abschluß gebracht.

Trotzdem gab es noch eine Menge Probleme bei der Kankroidfrage zu lösen, und bis Thiersch seine epochemachenden Arbeiten veröffentlichte, waren die Ansichten über das Kankroid noch vielfachen Schwankungen unterworfen.

Besonders wurde immer wieder als das Charakteristische des echten Krebses die Generalisation in den Vordergrund gestellt, während dieser Vorgang beim Kankroid doch nur selten beobachtet wurde.

Konnte doch Alfred Heurteaux[1]) in der ganzen europäischen Literatur in dem Zeitraum von 15 Jahren kaum neun Fälle von Generalisation bei Kankroid auffinden, während Broca[2]) die Generalisation nicht für eine spezifische Charaktereigenschaft des echten Krebses hielt, da er diesen Vorgang auch bei Lipomen und Fibromen beobachtet haben wollte.

Alle diese Zweifel hatten zur Folge, daß man wieder auf den alten Le Dran'schen Standpunkt zurückkehrte, indem man annahm, daß das Kankroid lange lokal bleiben, aber auch nahe und entfernte Lymphdrüsen affizieren kann.

So beobachtete z. B. Velpeau[3]) ein Rezidiv in den Drüsen nach Exstirpation eines Kankroids, ebenso auch Houel[4]) und Paget.

Bis zu dem Erscheinen der Thiersch'schen Arbeiten hatte man das Kankroid pathologisch-anatomisch folgendermaßen eingeteilt:

Bennett (1849) stellte bei den Kankroiden eine warzige, eine ulzerierende und eine follikuläre Form auf.

Hannover (1852) unterschied eine oberflächliche und eine tiefgreifende Form des Epithelioms, ebenso Paget (Lect. on surg. Pathol. 1853, Bd. II).

Rokitansky (Handbuch 1855, Bd. I, S. 275) teilte das Kankroid ein:

1. In eine höckerige Masse, 2. in Formen, die zylindrischen Säulen gleichen, 3. in eine alveoläre Form.

Förster 1855 (Handbuch S. 278) unterschied:

1. Saftige, 2. feuchte, 3. trockene, 4. blumenkohlartige, 5. papilläre Epithelialkrebse.

Die französischen Forscher, z. B. Lebert, teilten das Kankroid ein, in eine papilläre, infiltrierte und follikuläre Form.

Heurteaux unterschied folgende Kankroidformen:

I. Lésions primordiales.

---

[1]) Du Cancroide en général. Thèse Paris 1860. Vgl. l. c. S. 204.

[2]) l. c. S. 118, p. 305.

[3]) Bullet. de l'Académie de Méd., T. XX, p. 170.

[4]) Der Bearbeiter des Artikels Krebs in dem Cruveilhier'schen Werke (l. c S. 165).

a) Cancroide papillaire; b) dermique; c) folliculaire; d) cancroide par hétérotopie. (Epithelelemente an Orten, wo sie sonst nicht hinkommen.)

II. Cancroide adulte = diffuse Ulzeration.

Im Jahre 1864 definierte Houel[1]) (Cruveilhier) das Kankroid folgendermaßen:

„Tumeurs à la surface de la peau des muqueuses ou bien au point de jonction de ces deux téguments, caracterisés par des amas épithéliaux plus ou moins déformés.“

Über die wichtige Frage, die uns noch später viel beschäftigen wird, woher die Kankroidzellen stammen, sagt Houel, daß viele Autoren glaubten:

„Que les véritables cancers sont eux-mêmes le plus fréquemment le résultat d'altérations de la formation épithéliale.“

Houel teilt das Kankroid in drei Arten ein:

1. Papillaire, 2. dermique, 3. glandulaire.

Die ersten beiden Formen waren bisher schon bekannt und beschrieben worden.

Man verstand unter „Cancroide papillaire“ eine Hypertrophie der Hautpapillen, Verdickung des Hautepithels, ähnlich wie der Bau einer Warze, aber gefäß- und epithelreicher als diese; die Epithelzellen wuchern in die Tiefe in der Richtung der Gefäße.

Das „Cancroide dermique“ (Cancroide diffuse, Lebert) besteht aus einer Ansammlung von Epithelzellen, vermischt mit Bindegewebe und Fasern.

Die dritte Art, „Cancroide glandulaire“ (Lebert's Cancroide folliculaire), ist neu hinzugekommen.

Führer[2]) hatte bereits, wie wir gesehen haben, die Entstehung eines Epithelioms auch aus den Haarfollikeln beobachtet.

Remak und Verneuil[3]) haben dann auch die Bildung eines Kankroids aus den Schweißdrüsen beschrieben. Die Epithelien füllen zuerst den „cul de sac“ der Drüsen und später die Ausführungsgänge aus. Die Drüsenwände atrophieren, brechen durch, die Epithelien dringen dann in das Maschengewebe der Haut ein, die sich am Ausgangspunkt verdickt.

Nach Houel's histologischer Untersuchung besteht das Kankroid aus einer „Infiltration de cellules épidermiques dans les éléments normaux de la peau alterée“.

Die Epithelzellen selbst haben verschiedene Typen, manche haben keinen Kern, andere wieder viel Granulationen und große Kerne, auch die Konturen verändern sich und nehmen die verschiedenartigsten Formen an; oft sind die Epithelien schwanzförmig mit mehreren Kernen und vereinigen sich zu den sog. „Globes épidermiques“. In den Kernen finden sich oft „Nucleoli brillants étincelants“.

Houel glaubt noch an die spezifische Lebert'sche Krebszelle und behauptet, daß die Kankroidzelle oft Ähnlichkeit mit der spezifischen Krebszelle habe.

Wie kompliziert die Kankroidfrage noch am Ende der Epoche der Blastemtheorie sich gestaltete, ersieht man auch aus der Einteilung der Kankroide, die noch im Jahre 1867 Adolphe Demonchy[4]) vornahm,

[1]) l. c. S. 165, p. 298.
[2]) Vgl. S. 203.
[3]) Arch. génér. de Méd. (nach Houel).
[4]) De l'Épithélioma pavimenteux (Cancroide). Thèse de Paris, 1867, mit 2 Tafeln, S. 19.

je nachdem es sich um Kankroide von der Form „Tubulé ou embryonnaire“ oder um „Lobulé ou adulte“ handelt.

Demgemäß unterscheidet Demouchy zwei große Gruppen von Kankroiden:

I. Tubulé ou embryonnaire mit folgenden Unterarten:
  a) simple;
  b) ayant subi la dégénérescence muqueuse } du tissu épithélial du stroma.

II. Lobulé ou adulte mit folgenden Unterarten:
  a) corné; b) perlé; c) papillaire;
  d) ayant subi la dégénérescence muqueuse { du tissu épithélial (Cancroid muqueux de Foerster); du stroma (Cancroid cystique de Rindfleisch).

Wir verlassen hiermit die Kankroidfrage und beschließen zugleich das Kapitel der Blastemtheorie. Was unter der Herrschaft dieser Theorie in bezug auf die Pathologie des Krebses und des Kankroids geleistet wurde, haben wir geschildert. Einen befriedigenden Abschluß hat man nicht erreicht, erst durch neue, wissenschaftliche Theorien, die uns bald beschäftigen sollen, wurden viele, bisher ungelöste Probleme der Krebspathologie von neuen Gesichtspunkten aus studiert.

Es bleibt uns nur noch übrig, hier eine Abart des Krebses kurz zu schildern, die gleichfalls zur Zeit der Blastemtheorie beschrieben wurde, aber zu größeren Erörterungen keine Veranlassung gab; ich meine die Form des Krebses, die unter der Bezeichnung

Ulcus rodens

in die Pathologie des Krebses eingeführt wurde.

Was die Alten als „Noli me tangere“, Bayle und Cayol[1]) als „Ulcères cancéreux“, Lebert als „Ulcère cancroide“ und Wattmann als „moosartigen Parasit“ beschrieben haben (vgl. S. 112 und S. 201), wurde zuerst von einem englischen Autor, Jacob[2]), als „Ulcus rodens“ bezeichnet und als ein Geschwür von eigentümlichem Charakter, das besonders die Augenlider und das Gesicht befällt, geschildert.

Paget[3]) nannte dieses Geschwür „rodent ulcer“, Förster „Ulcus exedens“.

Rokitansky[4]) hatte bereits im Jahre 1846 dieses „Ulcus“ beschrieben, als ein Geschwür aus einer warzenartigen, hellen, härtlichen Protuberanz sich entwickelnd und der Form nach mit ulzerierendem Krebs völlig identisch. Rokitansky hatte diese Ulzera als eine Abart seiner „Epithelialafterbildungen“ aufgefaßt und sie als embryonale Stadien des epithelialen Krebses bezeichnet.

Auch Lebert[5]) untersuchte diese Ulzera mikroskopisch genauer und fand im Geschwürsgrund zahlreiche Epidermisblätter, und Broca[6]) glaubte nachweisen zu können, daß die epithelialen Zellen von der Mal-

[1]) Vgl. S. 96.
[2]) Dublin. Hosp. Rep., 1827, IV.
[3]) l. c. S. 204.
[4]) Handbuch I, S. 389.
[5]) Physiol. pathol., T. II, p. 405.
[6]) Bullet. de l'Acad. de Méd., Nov. 1855.

pighi'schen Schicht oder von den Haarbälgen herstammen. Derselben Ansicht waren auch Pohl[1]), Kirsch[2]) u. a.

Allgemein neigte man dann später zu der Rokitansky'schen Ansicht, daß das „Ulcus rodens" eine Abart des Epithelialkrebses wäre. Diesen Standpunkt vertrat besonders Thiersch[3]), der behauptete, daß die flache Form des Epithelialkrebses mit dem „Ulcus rodens" identisch wäre, und die Thiersch'schen Ansichten wurden in diesem Punkt von den Autoren fast allgemein geteilt.

[1]) Cannst. Jahrb., 1856, p. 389.
[2]) ibidem, 1860, p. 298.
[3]) Vgl. 36. Verhandl. der deutschen Naturforscher und Ärzte zu Speyer. 17. bis 24. Sept. 1861.

IV.

Die Zellularpathologie und ihre Bedeutung für die Krebslehre.



Histogenetische Periode.

Virchow's Keimstock-(Bindegewebs-)theorie 1853.

Bisher hatte man der Struktur des Krebses und dessen einzelnen Bestandteilen, dem Stroma und den Zellen, seine ganze Aufmerksamkeit gewidmet. Allein, über die biologischen Eigenschaften der Zelle selbst wußte man nichts Näheres. Man nahm eben ihre Entstehung aus dem Blastem als etwas Gegebenes an, ohne sich von der Herkunft der Zelle genauere Rechenschaft abzulegen. Die „freie Zellbildung", die seit Schwann's Zeiten allgemein anerkannt wurde, galt als ein Gesetz, an dem man nicht zu rütteln wagte, weil man nichts Besseres an seine Stelle zu setzen wußte.

Erst durch Virchow's Arbeiten wurde die ganze Theorie von der freien Zellbildung umgestoßen.

Die erste schüchterne Ausführung seines Gedankens über die Entstehung der Zelle, wie sich Virchow selber ausdrückt[1]), hatte er bereits im Jahre 1852[2]) in einer Arbeit „Über Ernährungseinheiten und Krankheitsherde" niedergelegt. Im Verlauf seiner weiteren Untersuchungen nahm das Prinzip immer mehr und festere Gestaltung an, so daß er späterhin sagen konnte: „Das Prinzip der Anschauung, welches ich für das gesamte Gebiet der Physiologie und Pathologie zu benutzen gelehrt habe, darf als gesichert angesehen werden."

Alle Versuche der früheren Zeit, ein solches einheitliches Prinzip zu finden, sind daran gescheitert, daß man zu keiner Klarheit darüber gegelangen konnte, von welchen Teilen des lebenden Körpers eigentlich die Aktion ausgehe, und was das Tätige sei. Dieses ist, nach Virchow, die Kardinalfrage aller Physiologie und Pathologie gewesen. Virchow hat nun diese Frage beantwortet durch den Hinweis auf die Zelle, als auf die wahrhaft organische Einheit.

„Die Zelle ist", nach Virchow, „das letzte Formelement aller lebendigen Erscheinung, sowohl im Gesunden, als im Kranken, von welcher alle Tätigkeit des Lebens ausgeht."

Die Entstehung der Zelle hatte man sich bisher so vorgestellt, daß aus Bildungsflüssigkeiten oder Bildungsstoffen (plastischer Materie, Blastem, Zytoblastem) sich eine Faser oder ein Kügelchen oder ein Elementarkörnchen entwickle, aus dem dann die Zelle hervorging. Erst Virchow führte den Nachweis, daß die Bildungsstoffe sich wesentlich innerhalb der Zellen (Endoblastem) befinden. Er stellte das Gesetz

[1]) Vgl. Cellularpathologie, 4. Aufl., 1871, S. 3.
[2]) Virchow's Arch., Bd. IV, p. 375.

von der kontinuierlichen Entwicklung auf und wies die Generatio aequivoca zurück.

Es gibt, nach Virchow, keine Entwicklung de novo, weder in der Entwicklungsgeschichte der einzelnen Teile, noch in der Entwicklung ganzer Organismen.

Wo eine Zelle entsteht, da muß eine Zelle vorausgegangen sein.

„Omnis cellula e cellula."

Dieser Satz war für die ganze Pathologie und Therapie von weittragendster Bedeutung und hat der medizinischen Wissenschaft für alle Zeiten ihre Richtung gegeben.

Auch für die Krebspathologie war dieses Prinzip von großer Wichtigkeit. Alle bisher erörterten Theorien über die Entstehung des Krebses, die Theorie der Atra bilis, die Lymphtheorie, die Blastemtheorie wurden beseitigt.

Aus einem Exsudat, aus Lymphe, aus einem amorphen Material kann nichts Organisches entstehen.

Vor Virchow waren allerdings schon Männer wie Reichert und Kölliker und besonders Robert Remak[1]) Gegner der Zellenbildung aus freiem Blastem gewesen. Allein, Virchow war doch derjenige, der den Satz „Omnis cellula e cellula" am konsequentesten für die ganze Pathologie zur Anwendung brachte. Die Vermehrung der Zellen findet, nach Virchow, auf drei Arten statt:

1. Durch Teilung (der Kern teilt sich; im Inneren entstehen zwei oder mehr Tochterzellen),
2. durch Knospung,
3. durch endogene Zellbildung.

Die Tumoren entstehen nun, nach Virchow's Ansicht, auf folgende Weise:

1. Vermehrung der alten Elemente an Volumen, bedingt eine einfache Hypertrophie,
2. Vermehrung der Zahl der alten Elemente, erzeugt
   a) wenn die neuen Elemente dem Typus der alten gleichen, eine Hyperplasie,
   b) wenn die neuen Elemente aber einen anderen Typus haben, eine Heteroplasie.

„Die Neoplasmen bestehen aus normalem Gewebe, befinden sich aber an einem Ort, wo sie nicht hingehören", Heterotopie (z. B. Epidermis in einem Muskel).

Diese Grundsätze und Ansichten, in bezug auf die Entstehung der Tumoren, hat Virchow auch im einzelnen, besonders beim Krebs, vertreten.

Bei einem gallertigen Zystoid konnte Virchow[2]) zum ersten Male im Jahre 1853 die zelligen Bestandteile aus einer endogenen Wucherung präexistierender Zellen ableiten.

Indes hatte schon Remak[3]) im Jahre 1852 das Wachstum eines Tumors durch endogene Zellvermehrung vom Kern aus beschrieben. „Die Zellen", sagt Remak[4]), „aus denen der thierische Keim besteht,

[1]) Müller's Archiv, 1852, S. 57.
[2]) Virchow's Archiv, 1853, p. 217. Vgl. auch S. 171.
[3]) Müller's Archiv, 1852, S. 57 und: Deutsche Klinik, 1854, Bd. VI, S. 170ff.
[4]) Müller's Archiv, 1852, S. 173.

vermehren sich durch fortschreitende, vom Kern ausgehende Theilung, und niemals läßt sich die Bildung von Zellen in einem freien Cytoblastem wahrnehmen." Nirgends hat Remak freie Kerne in Tumoren gefunden, sondern stets waren sie eingeschlossen in Zellen.

Es handelt sich also, nach Remak, nicht um eine „Neubildung" von Geweben, sondern um eine „Umbildung" normaler Gewebe, welche den normalen in Form und Mischung entweder ähnlich — homolog — bleiben, oder durch fortschreitende Entartung sich in Form und Mischung von den erzeugenden Geweben entfernen, — heterologe Gewebe.

Remak gebrauchte wieder die alte Laënnec'sche Einteilung der Tumoren[1]), allerdings in einem anderen Sinn.

Übrigens bestritt Virchow[2]) die Priorität Remak's in bezug auf die Beobachtung der endogenen Zellvermehrung durch Teilung der Kerne bei einem Tumor und spricht die Priorität einer solchen Beobachtung Günsburg und Breuer zu. Günsburg[3]) beschreibt diesen Vorgang bei einem Kankroid folgendermaßen:

„Adaucta copia cellularum eo efficitur quod cellulae novae generatione endogena cellularum primitivarum producuntur. Generatio verum endogena fit divisione aut rarius sejunctione nucleorum."

Wir haben schon vorhin[4]) erwähnt, daß Virchow das Kankroid beschreibt „als ein Gebilde aus Alveolen bestehend, die mit Zellen von epidermoidalem Charakter angefüllt sind".

Eine wichtige Frage war nun vom zellular-pathologischen Standpunkt: Woher stammen die epidermoidalen Gebilde?

In seiner Abhandlung über Perlgeschwülste[5]) gibt Virchow darüber nun folgenden Aufschluß:

Die epidermoidalen Gebilde entstehen:

1. Aus der gewöhnlichen Epidermis,
2. durch Umbildung aus Drüsenzellen (Thymus, Milchdrüsen, Hoden usw.),
3. aus dem Bindegewebe beim Kankroid und Cholesteatom.

Im letzteren Falle sind die epidermoidalen Zellen heterologe Gebilde, weil sie an Orten entstehen, die normal weder Epidermis noch epidermisähnliche Elemente führen. Dadurch erst werden die Kankroide zu bösartigen Neubildungen.

Das Kankroid stammt also, nach Virchow, in seinen wesentlichen Teilen, wie die meisten Geschwülste, von einer heteroplastischen Wucherung der **Bindegewebselemente** her, deren zellige Natur Virchow zuerst nachgewiesen hatte.

Schon im Jahre 1853 hatte, wie wir gesehen haben, Virchow die Behauptung aufgestellt, daß die Kankroidzellen sich aus den Bindegewebskörperchen entwickeln, und späterhin hatte er diese Ansicht auch auf die Zellen des eigentlichen Karzinoms ausgedehnt.

Als Ursache einer solchen Zellwucherung stellte Virchow die „Irritation" hin. Durch einen Reiz wuchern die fixen Bindegewebszellen, erzeugen viele runde Elemente, sog. „Formationszellen", und ein Granulationsgewebe. Diese Zellen haben die Eigenschaft von „embryonalen Elementen", sind indifferent und bedürfen eines Reizes, um sich zu diffe-

[1]) Vgl. S. 93.
[2]) Virchow's Archiv, 1857, Bd. 11, S. 9.
[3]) Pathol. Gewebelehre. Leipzig 1848, II, p. 361.
[4]) S. 201.
[5]) Virchow's Archiv, 1855, Bd. VIII, S. 371.

renzieren, und zwar geht dieser Reiz von den bereits differenzierten Zellen aus.

Das Bindegewebe, das im ganzen Organismus ausgebreitet ist, ist, nach Virchow, die wesentlichste Keimstätte der heteroplastischen Neubildungen. Die einzelne Form der Neubildung wird bedingt durch eine verhältnismäßig frühzeitige Differenzierung der ursprünglich gleichartigen Gewebskeime.

An Stelle der Blasteme und Exsudate setzte Virchow also das Bindegewebe als die Keimstätte der Krebstumoren, und die „Übergangsbilder von Bindegewebskörperchen zu Epidermiskugeln" schienen allen Anhängern dieser Theorie sehr beweisend zu sein.

Solange nun der Epithelialkrebs bekannt war, hatte man immer angenommen, daß die epithelialen Bildungen bei demselben nur vom Epithel selbst und seinen Derivaten, den Hautdrüsen, Haarbälgen, Schweißdrüsen usw. abstammen, bis Virchow Epidermiszellen auch aus Bindegewebskörperchen hervorgehen ließ, besonders in den tieferen Lagen des Kankroids, die gerade durch die Entwicklung von Epidermis aus Bindegewebe erst zu echten Kankroiden würden.

Diese Virchow'sche Ansicht fand viele Anhänger, und es fehlte nicht an Autoren, die Beweise für die Richtigkeit der Virchow'schen Lehre zu erbringen in der Lage waren.

So wollte z. B. O. Pohl[1]) bei einem Epithelialkarzinom der Unterlippe die ersten wahrnehmbaren, pathologischen Veränderungen innerhalb der Bindegewebszellen, sowohl in den sternförmig verteilten, anastomosierenden Zellen, als auch in den spindelförmigen Faserzellen gesehen haben.

Hugo Senftleben[2]) glaubte den Beginn eines Hodenkankroids in der Entstehung von indifferenten Zellen innerhalb des Bindegewebes zu finden.

C. O. Weber[3]) und viele andere deutsche Autoren waren Anhänger der Virchow'schen Bindegewebstheorie, sowohl für die Entstehung des Krebses, als auch für die des Kankroids.

Auch französische Autoren zeigten sich zu dieser Zeit als Anhänger der Virchow'schen Theorie, wie z. B. Lortet[4]) u. a.

Einer der eifrigsten Verfechter dieser Theorie war aber E. Neumann, der in seiner Arbeit: „Beiträge zur Kenntnis der Neoplasmen[5])", mehrere krebsige Tumoren histogenetisch daraufhin genauer untersuchte.

Bei einer eigenartigen, flachen, krebsigen Infiltration der Mamma (elfenbeinerner Hautkrebs Alibert's)[6]) fand Neumann bei der mikroskopischen Untersuchung, im Gegensatz zu den sonstigen Befunden bei Krebs, ein zelliges Stroma mit Maschen, die von Bindegewebsbündeln ausgefüllt waren.

Billroth glaubte diesen Befund dahin deuten zu können, daß der Panniculus adiposus sich in Bindegewebszellen umwandle. Neumann aber glaubte beobachtet zu haben, daß die Fettzellen untergehen, und daß die Zellwucherung von den eigentlichen Bindegewebskörperchen ausgehe.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 8, S. 348.
[2]) Virchow's Archiv, 1858, Bd. 15, S. 336.
[3]) Chir. Erfahr. Berlin 1859, p. 343 und: Virch. Arch., Bd. 29/1864, S. 163.
[4]) Essai monographe sur le prétendu Cancroide labiale. Thèse 1861.
[5]) Virchow's Archiv, 1861, Bd. 20, S. 152ff.
[6]) Vgl. auch Robin: Sur une forme non décrite du cancer du sein. Gaz. méd. 1855, Nr. 12.

Neumann will auch die Neubildungen in Muskeln auf das interstitielle Bindegewebe in denselben zurückführen und beruft sich auch auf andere Autoren, die diese Beobachtungen gemacht haben, wie z. B. Schröder van der Kolk[1]), A. Böttcher[2]), C. O. Weber[3]) u. a.

Virchow[4]) selbst hat sich von der „intermuskularen Zellenbildung" nicht überzeugen können.

Nach Neumann jedoch sollen die „Muskelkerne" der Ausgangspunkt der Neubildung sein. (Gruppierung der Zellen zu abgeschlossenen, rundlichen Nestern!)

Bei den Kankroiden nun studierte Neumann hauptsächlich das Verhältnis der Epithelialzellen zu dem epithelialen Überzug der Kutis und der Schleimhäute.

Zuerst glaubte man, wie wir schon vorhin erörtert haben, an eine fortgesetzte Wucherung der normalen Decke nach abwärts. Später aber hielt man auf Grund der Virchow'schen Theorie die Kankroidzellen für Abkömmlinge der im Bindegewebsstroma befindlichen Elemente.

Als dann aber Gegner dieser Theorie, wie wir bald sehen werden, auftraten, die darauf hinwiesen, daß auch Kankroidbildungen vorkämen, mit dem Ursprung aus dem Epithel und seinen drüsigen Anhängen (Drüsengeschwülste der Haut!), glaubte Neumann diesen Einwand dadurch zu entkräften, daß er auf die Schwierigkeit der Unterscheidung des azinös gebauten Kankroids von einer einfachen Drüsenhypertrophie hinwies. Für letztere müßte man, nach Neumann, den Nachweis des Zusammenhangs der Zellanhäufungen mit den Drüsenausführungsgängen fordern. Aber dieser Nachweis wäre bisher nicht erbracht. Die Drüsenhypertrophien im Umfang von Kankroiden spielen, nach Neumann, nur eine untergeordnete Rolle.

Nach Neumann entstehen die Kankroidzellen ausschließlich aus wuchernden Bindegewebskörperchen, und an mit Karmin behandelten Präparaten will er direkt die Umbildung der aus dichtgehäuften Bindegewebskernen gebildeten Wucherungsherde in die epitheliale Form des Kankroids gesehen haben.

Neumann beschreibt nun diesen Vorgang noch genauer. Im Bindegewebe des Karzinoms unter der Epidermis treten zahlreiche, selbständige, voneinander unabhängige Bildungsherde für die epithelialen Zellen auf.

Es bilden sich sog. „azinöse Körper", die voneinander und von der Epidermisdecke durch die noch erhaltenen Teile des Bindegewebes, das sich nun als Stroma der Neubildung darstellt, geschieden werden. Diese Bindegewebszüge können allmählich in der Zellenwucherung ganz aufgehen, und dann konfluieren die Zellengruppen untereinander und mit der Decke zu größeren, zusammenhängenden Epithelialmassen.

Die azinösen Körper grenzen mit ihren konvexen Konturen an die Epidermis heran, daher würde, nach Neumann, der Anschein erweckt, als ob die Wucherung von der Epidermis ausginge.

Auch in einer anderen Arbeit[5]) berichtet E. Neumann, daß er die Entstehung von epidermoidalen Zellnestern aus den Bindegewebskörperchen des Perineuriums und Neurilemms beobachtet hätte.

[1]) Nederl. Lancet. Sept. 1853.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. XIII, p. 237.
[3]) ibidem, p. 480.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 18, p. 15.
[5]) Sekundäre Cancroidinfiltration des N. Mentalis beim Lippencancroid. Virchow's Archiv, Bd. 24, S. 201.

Virchow hatte, indem er auf die Beziehungen der pathologischen Neubildungen zum Mutterboden hinwies, eine spezielle „topographische Geschwulstlehre" geschaffen.

Seine Arbeiten auf dem Gebiete der Geschwulstlehre sind von der weittragendsten Bedeutung gewesen.

Wenn er auch in seinem unvollendet gebliebenen berühmten Werk „Die krankhaften Geschwülste"[1]) den Krebs selbst nicht mehr bearbeitet hat, so finden wir in diesem Werke doch seine allgemeinen Ansichten über die Tumoren festgelegt.

So hatte er, wie wir gesehen haben, als homologe Tumoren[2]) solche Geschwülste bezeichnet, deren Gewebselemente an Stellen entstehen, welche dieselbe Gewebsart normalerweise enthalten, als heterologe aber solche, die an einer Stelle entstehen, wo die typischen Gewebsbestandteile der Geschwülste normalerweise nicht vorkommen.

„Die Abweichung vom Typus des Muttergewebes" war also, nach Virchow, das Charakteristische der malignen Neubildung.

Dieser anatomisch-histologische Charakter wurde von Virchow als Hauptkriterium der Geschwulsteinteilung hingestellt und dadurch den klinischen Erscheinungen die maßgebende Bedeutung entzogen.

Auf Grund dieser Anschauungen wurden auch von Virchow zum erstenmal die sarkomatösen Geschwülste in systematischer Weise von den Karzinomen getrennt (vgl. S. 195). Die Sarkome weichen in ihrem Bau von der typischen Struktur der einzelnen Arten des Bindegewebes nur wenig ab, sie unterscheiden sich nur durch ihre größere „Anzahl der Zellen", aber nicht durch die „Form".

Durch diese Lehre wollte Virchow die bisher bei den Praktikern allgemein übliche, aber wenig wissenschaftliche Einteilung in gutartige und bösartige Geschwülste beseitigen.

In einer späteren Arbeit[3]) faßt Virchow seine Verdienste um die Geschwulstlehre noch einmal zusammen: Er hat zuerst nachgewiesen, daß der alveoläre Bau Eigenschaft aller Karzinome sei und nicht bloß der gewöhnlichen und der gallertigen, welche Otto zuerst allein „alveoläre" genannt hatte; ferner hat Virchow die „Übereinstimmung des Baues der Krebszellen mit dem der Epithelial- und Epidermoidalzellen, insbesondere der Zellen des sog. Übergangsepithels" betont.

Wir haben im Verlauf dieser Abhandlung wiederholt Gelegenheit gehabt, Virchow's Verdienste um die Erforschung der Krebspathologie zu würdigen und verweisen in dieser Beziehung auf die einzelnen Abschnitte, besonders in der Kankroidfrage[4]).

Die Bekämpfung der Virchow'schen Bindegewebstheorie.

(Remak's Keimblättertheorie.)

Virchow's Ansicht über die Entstehung der Kankroidzellen aus Bindegewebskörperchen wurde lebhaft bekämpft von Robert Remak[5]), der die Entwicklungsgeschichte durch die Aufstellung seiner Lehre

[1]) 30 Vorlesungen, gehalten im Winter 1862/63. Berlin 1863. Bd. I, 543 S., Bd. II (1864/65) 756 S., Bd. III (1. Hälfte) 496 S.

[2]) Bd. I, p. 60.

[3]) Virchow's Archiv, Bd. 111, 1888, p. 1.

[4]) Vgl. S. 200.

[5]) 1815—1865, Anatom und Neurolog in Berlin, Begründer der Zellularphysiologie.

von den drei Keimblättern[1]) in ganz hervorragendem Maße gefördert hat.

Nach Remak's Lehre entwickelt sich der Organismus der Wirbeltiere aus drei Hauptkeimblättern:

1. Dem oberen (aus Horn- und Medullarblatt zusammengesetzt),
2. dem mittleren Keimblatt,
3. dem unteren oder Darmdrüsenblatt.

Aus dem Darmdrüsenblatt entwickeln sich das Darmepithel, die Darmdrüsen und die großen Unterleibsdrüsen.

Aus dem mittleren Keimblatt entstehen alle Bindegewebsteile, Knochen, Knorpel, Muskel, Herz, Gefäße, Lymphdrüsen und Milz.

Aus dem Medullar- und Hornblatt zusammen, geht das Hirn und Rückenmark hervor, und aus dem Hornblatt allein, die Epidermis, alle Hautdrüsen, Haare, Epithelien, Drüsen des Mundes, der Nase, die Linse und das Labyrinth.

„Mit der Trennung der Keimblätter können die dasselbe konstituierenden Zellen nur eine durch Prädestination bestimmte Entwicklungsrichtung einschlagen."

Die embryonalen Keimblätter mischen sich weder formativ, noch funktionell. Aus dem mittleren Keimblatt kann also, nach Remak, niemals Epithel werden.

Nur eine Lücke besaß die Remak'sche Keimblätterlehre. Man hatte den „Urnierengang" aus dem mittleren Keimblatt hervorgehen lassen, dadurch erhielt die Remak'sche Lehre ein Loch. Erst durch die Untersuchungen von W. His[2]), der ein eifriger Anhänger der Remakschen Lehre war, wurde festgestellt, daß auch der Urnierengang aus dem Hornblatt entstehe, und so wurde die Remak'sche Lehre wieder gestützt.

His zeigte auch den Unterschied zwischen dem Epithel der serösen Häute, der Blut- und Lymphgefäße, des Endokardiums und dem der äußeren Haut, der Schleimhaut und der Drüsen.

Im Gegensatz zu den echten Epithelien der Haut und ihrer Anhänge, bezeichnete His die sog. unechten Epithelien der Bindegewebshäute und der Gefäße als Endothelien[3]). Die Endothelien stellen, nach His, nichts anderes vor, als eine „kontinuierliche Lage abgeplatteter Bindegewebszellen".

Erst durch diese His'sche Untersuchung wurde die letzte Grundlage für die Unterscheidung bindegewebiger und epithelialer Gebilde geschaffen.

Auf Grund dieser Untersuchungen mußte Remak die Virchowsche Theorie bekämpfen, und speziell für die Entwicklung des Epithelkrebses hat er in seiner Arbeit[4]): „Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der krebshaften Geschwülste", die Behauptung aufgestellt, wie schon mehrere Autoren vor ihm[5]), daß das Kankroid sich nur aus den Zellen der Epidermis und ihrer Anhänge entwickle.

Remak beschreibt die Entwicklung eines Tumors aus entarteten Talgdrüsen mit grauen Einlagerungen, die von der Wucherung der Haar-

---

[1]) Entwicklung des Hühnchens im Ei (1843). Ein selbständiges Darmnervensystem (1847). Über extrazelluläre Entstehung tierischer Zellen und über die Vermehrung derselben durch Teilung (1852).

[2]) Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. I.

[3]) Häute und Höhlen des Körpers. Programm 1865. Basel.

[4]) Deutsche Klinik, 1854, Bd. VI, S. 170.

[5]) Vgl. S. 198.

wurzelscheiden herrührten. „Epitheliale Zellen können sich, nach Remak, nur aus Epithelialzellen entwickeln."

Das Auftreten von Epithelialzellen an Stellen, wo sie sonst nicht vorkommen, auch nicht durch Abschnürung hingelangen, erklärt Remak durch das Liegenbleiben verirrter, embryonaler Keime, die dann weiter wuchern, eine Hypothese, die, wie wir sehen werden, späterhin noch von großer Bedeutung für die Krebspathologie wurde.

Auch gegen die extrazelluläre Entstehung von Geschwulstzellen hat sich Remak, wie wir schon oben (S. 216) hervorgehoben haben, ausgesprochen.

Hannover hatte, wie wir gesehen haben[1]), die Alveolen auf das Zusammenfließen der in der grauen Substanz des Epithelioma sichtbaren weißen Körner und Zylinder zurückgeführt.

Remak erbrachte aber den Beweis, daß diese Bestandteile zum Teil abgeschnürte Talgdrüsen sind. Ecker[2]) und Führer behaupteten zwar, daß die von Remak beschriebenen, kankroiden Geschwülste einfache, hypertrophische Oberhautbildungen gewesen wären, allein Virchow[3]) selbst trat für die kankroide Natur der Remak'schen Tumoren ein.

Die Epithelialtheorie.

Nachweis der Entstehung der Epithelialkrebse der Haut aus dem Ektoderm durch Carl Thiersch.

Obwohl wir im Laufe dieser Abhandlung wiederholt darauf hingewiesen haben, daß man früher, solange der Epithelialkrebs bekannt war, seine Entstehung aus den Epidermiszellen nie bezweifelte, obwohl Bruch[4]), Ecker[5]), Mayor, Lebert, Rokitansky u. a. die Übereinstimmung der Zellen des Hautkrebses mit denen der Epidermis betonten, obwohl Remak, wie wir eben gesehen haben, auf Grund seiner Keimblättertheorie die Entstehung des Epithelialkrebses aus Epithelialzellen verteidigte, — so war Virchow's Autorität dennoch so groß, daß durch seine Lehren die Ansichten aller anderen Autoren verdrängt wurden.

Erst durch die epochalen Arbeiten von Carl Thiersch[6]) erlitt die Virchow'sche Theorie eine starke Erschütterung.

Schon im Jahre 1861 hatte Thiersch auf der zu Speyer vom 17. bis 24. September tagenden Naturforscherversammlung diesbezügliche Mitteilungen gemacht und im Jahre 1865 in einer umfangreichen und sorgfältig ausgearbeiteten Monographie genauer begründet.

Alle Autoren, die bisher den Epithelialkrebs beschrieben hatten, standen noch auf dem Boden der Blastemtheorie.

Ecker[7]) hatte den mikroskopischen Bau von drei Lippenkrebsen gut beschrieben.

Damals, im Jahre 1844, wurden nur „heterologe" Geschwülste für bösartig erklärt. Man hielt nur eine eigentümliche Anordnung der Gewebselemente, oder spezifische Zellen für charakteristisch, die sich aus dem

[1]) Vgl. S. 138. [2]) Vgl. S. 198.
[3]) Würzb. Verh., 1850, Bd. 1, S. 107 und: Virchow's Archiv, Bd. 8, S. 394.
[4]) Vgl. S. 199. [5]) Vgl. S. 198.
[6]) Damals Professor der Chirurgie in Erlangen (geboren 1822, gestorben 1895). Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipzig 1865, nebst Atlas mit 11 Tafeln, 310 S.
[7]) Vgl. S. 198.

formlosen Zytoblastem auf dem Wege der freien Zellbildung entwickeln.

Da Ecker aber in den von ihm beschriebenen Geschwülsten nur eine Hypertrophie der Hautpapillen fand, so erklärte er die Tumoren für nicht krebsiger Natur, weil keine heterologen Elemente gefunden wurden, obwohl es sich um echte Krebse handelte. „Homologie und Krebs" waren damals unvereinbare Begriffe.

Ecker hatte die papilläre Krebsform vor sich, während Mayor-fils[1]) eine infiltrierte Form des Epithelialkrebses beschrieb; obwohl die charakteristischen Zellen fehlten, rechnete Mayor doch die beschriebenen Epidermisgeschwülste zu den Krebsen.

Rokitansky[2]) hatte im Jahre 1842 den Epithelialkrebs als „Epithelialafterbildung" und als eine Varietät des Markschwamms, Lebert[3]) zuerst als Pseudocancer der Haut, späterhin als Kankroid beschrieben.

Von französischen Autoren hatte den epithelialen Ursprung vieler Tumoren besonders Robin[4]) betont, der schon die hypertrophischen Drüsen von einer epithelialen Wucherung, welche die Drüsen zum Platzen bringt, unterschied.

Der Frage von der Herkunft der epithelialen Zellen wurde vor Virchow's Zellulartheorie keine große Bedeutung beigelegt. Ecker, Mayor und Lebert glaubten, daß die Epithelien im unmittelbaren Bereich der präexistierenden Epithelien entstehen. Rokitansky verlegte den Sitz der Entstehung der Epithelien entfernt von den normalen Epithelien, inmitten des gefäßhaltigen Stromas.

Frerichs[5]) nahm an, daß die Epithelmassen, teils von der Epidermis aus in die Tiefe wachsen, teils als kleine Herde sich selbständig im Bindegewebe entwickeln.

Auch über das Verhältnis der Drüsen zu dem Epithelialkrebs war man sich nicht klar. Von alters her hatte man den Sitz des echten Krebses in die Drüsen verlegt. Beim Hautkrebs aber war dies zweifelhaft. Nur Scarpa[6]) hatte, wie wir gesehen haben, auf die Vergrößerung der Talgdrüsen bei Hautkrebsen hingewiesen, und späterhin beschrieb E. H. Weber[7]) eine Varietät des Hautkrebses und machte besonders auf die Drüsen aufmerksam; seine Angaben wurden jedoch nicht weiter beachtet, da er keine genauere mikroskopische Beschreibung gab.

Erst als Virchow's Lehre „Omnis cellula e cellula" immer weitere Anerkennung fand, gewann die Frage, woher stammen die Zellen des Krebses und Epithelialkrebses, immer mehr an Bedeutung.

Virchow's Bindegewebstheorie wurde, wie wir gesehen haben, zuerst von Remak bekämpft, einige Zeit später auch von einem französischen Autor, Michel[8]) in Straßburg, der nicht nur die zu seiner Zeit in Frankreich noch herrschende Lehre von der „spezifischen Zelle" bekämpfte, sondern sich auch gegen die Virchow'sche Lehre aussprach, indem er dafür eintrat, daß das Karzinom aus dem Epithel entstehe,

[1]) Vgl. S. 198.
[2]) Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 273.
[3]) Vgl. S. 198.
[4]) Notes sur quelques hypertrophies glandulaires. Gaz. des Hôp. 1852, 1854 und 1855. Comptes rend. de la Soc. biol., 1853. Gaz. hebd. de méd. et de chir., 1856.
[5]) Vgl. S. 197. [6]) Vgl. S. 110.
[7]) Meckel's Archiv, 1827, p. 10.
[8]) Mém. de l'Acad. impér. de Méd., 1857, XXI, p. 241.

da er ein Karzinom direkt aus den Epithelzellen der Mundschleimhaut hat hervorgehen sehen.

Aber erst Carl Thiersch hat in dem oben genannten Werk durch systematische, genaue mikroskopische Untersuchungen für die Epitheltheorie die nötige Grundlage geschaffen.

Wir müssen auf diese bedeutende Arbeit, die eine neue Epoche in der Krebsforschung bedeutet, näher eingehen.

Das Werk zerfällt in vier Abschnitte:

1. In einen historisch-kritischen Abriß;

2. im zweiten Teil wird die Remak'sche Keimblätterlehre, auf deren Basis Thiersch seine Theorie aufbaute, genauer erörtert und der Nachweis geführt, daß Haut und Schleimhaut einerseits, und das gefäßhaltige Bindegewebe andererseits, von der frühesten embryonalen Entwicklung her, getrennte Faktoren seien.

Der dritte Abschnitt behandelt mikroskopische Einzelheiten, und der vierte Teil enthält eine klinische, statistische Würdigung der bis zum Jahre 1860 von Thiersch beobachteten Epithelialkrebse (102 Fälle).

Der zweite Abschnitt, in welchem Thiersch den Ursprung und die Entwicklung des Epithelialkrebses behandelt, und in welchem er den Nachweis führte, daß, im Gegensatz zu Virchow, die epithelialen Massen nicht vom Bindegewebe herrühren, ist wohl der wichtigste.

Man findet, nach Thiersch, beim Epithelialkrebs drei Arten von Zellen:

1. Kerne und embryonale Zellen, die durch Proliferation aus Bindegewebskörperchen entstanden sind,
2. Epithelialzellen mit polygonalen Begrenzungslinien, ausgezeichnet durch Größe und Form der Kerne und
3. Zwischenformen, welche als Übergangsformen betrachtet werden und das Hervorgehen aus Bindegewebskörperchen beweisen sollten.

Eine Proliferation der Bindegewebskerne kommt, nach Thiersch, auch beim Epithelialkrebs vor, bildet aber nicht das Wesentliche des Epithelialkrebses.

Die bisherigen Einwände gegen die Epithelialtheorie beruhten hauptsächlich darauf, daß man keine Verbindung der isolierten Epithelialmassen mit dem stationären Epithel fand.

Durch Serienschnitte (20—30) glaubte jedoch Thiersch diesen Nachweis erbringen zu können. Zu diesem Zweck griff er auf die Remaksche Embryonaltheorie zurück.

Nach dieser Lehre haben Haut- und Schleimhautepithelien ihre eigene, mit dem Bindegewebe nirgends zusammenhängende Entwicklungsgeschichte.

Das Stroma dient nur zur Ernährung der Epithelien. Jede Veränderung der Epithelien wirkt auf das Stroma ein.

Das Keimblatt des Hautepithels ist schon sehr frühzeitig unter der Form des Horn- und Darmdrüsenblatts vorhanden, wo im mittleren Keimblatt das bindegewebige Stroma noch ungesondert liegt.

Die Epithelien haben nun verschiedene biologische Eigenschaften:

Sie beteiligen sich z. B. aktiv bei der Bildung von Organen, z. B. von Haar-, Haut- und Schleimhautfollikeln, Zähnen usw., indem sie in das Stroma eindringen[1]).

„Epithelkeime können lange Zeit liegen bleiben und sich dann erst

[1]) Vgl. Kölliker: Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie, 1862, Bd. 16, Heft 3.

später entwickeln, wie es z. B. bei den Zahnkeimen der Fall ist, aus denen oft erst nach 10 Jahren die bleibenden Zähne hervorgehen"[1]).

„Epithelkeime können sich auch verirren und an solchen Orten zu Epithelbildung Veranlassung geben, die sonst kein Epithel führen", — eine Theorie, die besonders von Remak ausgesprochen, von den meisten Autoren aber, mit Ausnahme von Thiersch, als eine abenteuerliche angesehen wurde.

Das Epithel bildet also einen überaus aktiven Faktor in der Entwicklungsgeschichte.

Das Stroma jedoch erzeugt keine Epithelien, und das Bindegewebe produziert weder unter normalen, noch pathologischen Verhältnissen Epithelien.

Dies beweist Thiersch besonders an dem „Überhäutungsprozeß", den man bisher als eine Fähigkeit des Stromas angesehen hatte, von dem aber Thiersch den Nachweis führte, daß er vom Rande her von präexistierenden Epithelien seinen Ausgang nimmt.

Um nun den mikroskopischen Nachweis seiner Theorie zu erbringen, daß die Zellen des Epithelialkrebses nur von den Epithelzellen abstammen, stellte sich Thiersch folgende Aufgaben:

1. Wo liegen die epithelialen Massen, hängen sie mit dem Epithelialüberzug, den Drüsen, den Haaren zusammen, sind diese normalen Epithelialgebilde vorhanden, oder fehlen sie, sind sie verdrängt oder im Zustand der Atrophie?
2. Wie weit erstrecken sich die epithelialen Krebsmassen, wo liegen ihre jüngsten, wo ihre ältesten Formationen?
3. Auf welche Weise breitet sich der Krebs aus?
4. Wie verhält sich das Stroma, treibt es Papillen, oder liefert es nur das Fachwerk für die Aufnahme der epithelialen Massen?

Zur Lösung dieser Aufgaben bediente sich Thiersch folgender Technik:

Die gröbere Untersuchung nahm er an senkrechten Durchschnitten der entarteten Hautteile, bei denen aber gesundes Gewebe mitgetroffen werden mußte, vor, färbte mit Karmin und hellte mit Kanadabalsam auf.

Die feinere, mikroskopische Untersuchung stellte er an Präparaten an, die zuerst in 85%igem Alkohol 24 Stunden lang gehärtet und dann mit absolutem Alkohol oder Chromsäure behandelt wurden.

Die Serienschnitte an dem gehärteten Präparat machte Thiersch, da das Mikrotom zu dieser Zeit noch nicht bekannt war, mit einem sehr feinen, nicht keilförmigen, in eine Uhrmachersäge gespannten Messer.

Die Präparate wurden dann gefärbt nach einer von Thiersch selbst erfundenen Methode, zuerst mit einer ammoniakalischen Karminlösung (Karmin und Liquor Ammonii caust. je 1 Teil in 3 Teilen Wasser; 1 Volumen davon mit 8 Volumen Oxalsäurelösung [1,0:22,0], dazu 12 Volumen absol. Alkohol).

Die Lösung wurde filtriert. (Durch den Zusatz von Ammoniak erhielt das Präparat eine violette Nuance!) Dann wurde das Präparat in Alkohol entfärbt und zuerst in Terpentinöl und dann in Kanadabalsam eingelegt.

[1]) Ich selbst habe die Entwicklung eines oberen Schneidezahnes bei einem Herrn von 54 Jahren, und die eines unteren Schneidezahns bei einer Dame von 65 Jahren beobachtet. In beiden Fällen haben die Zahnkeime also über 50 Jahre geruht, ehe sie zur Entwicklung gelangten.

Zelle und Kern wurden blau gefärbt durch eine gesättigte Lösung von indigoschwefelsaurem Kali in Oxalsäurelösung (1:22).

Ferner wandte Thiersch noch die Injektionsmethode mittels der Gerlach'schen Flüssigkeit (verdünntes karminsaures Ammoniak) an, die er mit einer Lösung von gutem Leim verband. Das Ammoniak entfernte er dann durch Essigzusatz.

Auch eine blaue und gelbe Injektionsmasse gibt Thiersch an (S. 96).

Aus den in dem Atlas abgebildeten, mikroskopischen Befunden sind besonders folgende Tafeln erwähnenswert:

Auf Tafel VI bildet Thiersch den mikroskopischen Befund eines Krebses des Handrückens ab, bei einem Gärtner, der die Wege mit Ruß zu bestreuen pflegte (Epithelial soot — Cancer of the hand Paget's). (Vgl. Näheres im Bd. II, S. 142ff.)

Man findet die Einlagerung der Epithelialmassen vorzugsweise an Stellen, an denen man die Haar- und Talgdrüsen vermißt, — also die Epithelien sind unzweifelhaft von epithelialer Abstammung.

Auf Tafel IX bildet Thiersch einen von den Epithelien der Schweißdrüsen ausgehenden Epithelialkrebs ab.

Sehr lehrreich sind die Abbildungen 3—7 auf Tafel X, welche eine Arterienentartung beim Epithelialkrebs darstellen. Die Intima ist entartet und von Epithel entblößt, höchstwahrscheinlich vom Blut weggeschwemmt. Die Media ist verdickt (Hypertrophie der Muskulatur!) auch die Adventitia ist infolge von Bindegewebsneubildung verdickt.

Das Lumen der Arterien klafft weiter als normal. Die Rigidität der Arterien bedingt, nach Thiersch, einen Marasmus des Hautstromas, infolgedessen ist ein leichteres Vordringen des Epithels ermöglicht.

Die hypertrophierten Arterien verfallen dann der fettigen Degeneration. Ätiologisch erklärt Thiersch den Vorgang so, daß durch die Rigidität der Arterien eine verlangsamte Blutzirkulation, infolgedessen auch eine vermehrte Transsudation und dadurch eine Beförderung der epithelialen Wucherung eintritt.

Aus Tafel XI (besonders Fig. 2) ist ersichtlich:

1. Wie die epitheliale Wucherung durch Sprossen, vor denen das Stroma auseinanderweicht, sich ausbreitet,
2. wie in dem kleinzelligen Keimstock solcher Sprossen durch starkes Wuchern einzelner Zellen, konzentrisch geschichtete Gruppen platter Zellen entstehen können (Virchow) und
3. wie nach dem Erlöschen dieser lokal gesteigerten Zellenwucherung, das Zentrum dieser geschichteten Massen zu einem feinkörnigen Körper, der auch einzelne, zerstreute kolloide Körper enthält, sich umwandeln kann.

Thiersch hatte durch diese Untersuchungen den unzweifelhaften Beweis von der epithelialen Entstehung der Epithelzellen des Hautkrebses erbracht und den Virchow'schen Satz „omnis cellula e cellula" in „omnis cellula e cellula ejusdem generis" modifiziert.

Außer diesen Beobachtungen teilt Thiersch auch noch einige allgemein interessierende Befunde in bezug auf die Zellstruktur mit.

So berichtet er z. B., daß die Zellzapfen gefäßlos seien, während sie beim Lupus gefäßhaltig wären; auch sah Thiersch mittels des Hartnack'schen Immersionssystems die von Schrön[1]) angegebenen, radiären

[1]) Moleschott's Unters. zur Naturlehre, Bd. 9.

Streifungen der Epithelien, die, nach M. Schultze[1]), identisch sind, mit den von ihm entdeckten Stachel- und Riffzellen.

Es besteht also der Epithelialkrebs ab ovo:

1. Aus gefäßlosen, epithelialen Massen,
2. aus einem gefäßhaltigen, bindegewebigen Stroma.

Die Frage nun, wann und unter welchen Umständen sich ein Epithelialkrebs entwickelt, glaubt Thiersch dahin beantworten zu können:

„Es entsteht ein Krebs, wenn das statische Gleichgewicht, in welchem seit Ablauf der Entwicklung die anatomischen Gegensätze des Epithels und Stromas verharrten, gestört ist."

Das Vordringen und unregelmäßige Wachsen des Epithels sind das Primäre. Begünstigt wird das Vordringen des Epithels durch ein Welkwerden des Stromas (besonders im Alter, also senile Disposition). An kahlen Stellen, wo das Epithel atrophiert ist, bildet sich nie Krebs. Beim Bindegewebe findet eine Abnahme der parenchymatösen Feuchtigkeit und ein Sinken der histogenetischen Tätigkeit statt, dadurch wird auch die Widerstandskraft des Bindegewebes herabgesetzt, während die Epithelien noch aktiv tätig sind. Die Lebensdauer der einzelnen histologischen Systeme ist eben eine verschieden große, wie man es z. B. an der Thymusdrüse beobachten kann.

Thiersch leitet also die erste Entstehung des Epithelialkrebses von einer Störung dieses „histogenetischen Gegensatzes" zwischen Epithel und Stroma, zuungunsten des Stromas her. Dieser Vorgang ist aber hauptsächlich ein „Involutionsprozeß" des Alters! Nach Thiersch's Auffassung ist also der Epithelialkrebs eine homologe Neubildung und trotzdem ein richtiger Krebs*).

Die Bezeichnung „Kankroid" (nach Virchow aus dem Bindegewebe hervorgehend) lehnte Thiersch ab.

Was aber der Krebs eigentlich für eine Krankheit ist, darüber wußte man nichts, und den Krebs streng wissenschaftlich zu definieren, hielt Thiersch zu seiner Zeit für unmöglich. Man hielt sich hauptsächlich an die klinischen Erscheinungen.

Der Krebs beginnt als eine Gewebswucherung, die von vornherein als eine Degeneration auftritt. Während die Entartung um sich greift, erleiden die zuerst ergriffenen Teile eine regressive Umwandlung, die aber niemals mit voller Resorption endet! Es entsteht eine Ulzeration, welche der Degeneration Schritt für Schritt folgt.

Diese sekundären Veränderungen betreffen sowohl die Zellen, als auch das Stroma und können folgende, bereits vorher bekannte und beschriebene[2]) Stadien durchmachen:

1. Die Zellen erleiden eine „fettige Umwandlung", unter Verlust der Keimfähigkeit (Anfüllung mit Fettkörnchen, Schwinden des Kerns, Verlust der Membran).
2. Es findet eine „Schleimmetamorphose" der Zelle statt, besonders bei Krebsen der Schleimhäute[3]).
3. Die Zellen entarten kolloid (Zelle wird kompakt, nimmt ein gelbliches Aussehen an, wird stark lichtbrechend, Kern wird groß)!

---

[1]) Herrmann's Zentr.-Bl. für die mediz. Wissensch., 1864, Nr. 12.

*) Auf die Rolle des Bindegewebes bei der Geschwulstbildung werden wir noch zurückkommen. Vgl. auch Bd. II, S. 47ff.

[2]) Vgl. S. 154.

[3]) Vgl. E. Wagner: Arch. f. phys. Heilk., 1860.

Thiersch teilte den Epithelialkrebs vom klinisch praktischen Standpunkt ein in einen „flachen“ und „tiefgreifenden“.

Die erste Art zeichnet sich durch ihre oberflächliche Lage und durch die geringe Dicke der erkrankten Gewebsschicht aus. Das Ulcus rodens Paget's[1]) und Förster's, das sog. Jacob'sche Geschwür (vgl. S. 211), das bisher als nicht krebsig angesehen wurde, rechnet Thiersch zu dieser Kategorie. Kommt die epitheliale Wucherung zu einem physiologischen Abschluß, so gestaltet sie sich zu einer „Follikularhypertrophie“, wächst sie aber immer weiter, dann entsteht der Krebs. Der tiefgreifende Epithelialkrebs (Paget's deep seated) steht immer mit Epithelialgebilden der Haut im Zusammenhang.

Der Sitz des Epithelialkrebses ist, nach Thiersch, stets in der Haut und Schleimhaut.

Nur an der Vola manus und an der Planta pedis hat Thiersch nie primär einen Epithelialkrebs entstehen sehen. Thiersch glaubt als Ursache hierfür die mächtige, epidermoidale Hornschicht und die gänzliche Abwesenheit von Haarbälgen und Talgdrüsen ansehen zu müssen, wodurch das Rete Malpighi, von dem gewöhnlich der Epithelialkrebs ausgeht, vor Schädlichkeiten geschützt wird.

Die Fälle von Krebs, die von anderen Autoren, wie z. B. von Virchow[2]) und C. O. Weber[3]), an Knochen beschrieben wurden, haben, nach Thiersch, ihren Ausgangspunkt stets von Korium gehabt.

Schwer erklären lassen sich jedoch für die Anhänger der Epithelialtheorie die auch bei Epithelialkrebsen beobachteten „sekundären“ Erkrankungen. besonders die der Lymphdrüsen.

Hannover meinte zwar, der primäre Tumor wachse in die Drüsen hinein; aber zwischen Drüsen und Primärtumor befinden sich ja oft gesunde Regionen.

Die Anhänger der Epithelialtheorie konnten sich diesen Vorgang nur so erklären, daß Formelemente des Tumors, z. B. durch Einbruch in eine Vene, in die Zirkulation gelangen, in einem Kapillarbezirk stecken bleiben und weiter wuchern.

Für diese Ansicht sprach das schon an anderer Stelle[4]) angeführte und positiv ausgefallene Experiment Langenbeck's, das von C. O. Weber im Jahre 1859 mit gleichem Erfolge wiederholt wurde. Durch Injektion von Markschwamm in die Vene eines Hundes entstand ein großer Markschwamm*).

Solche verschleppten Epithelzellen sind z. B. im Ductus thoracicus

[1]) Vgl. S. 211.
[2]) Würzb. Verh., I, p. 109.
[3]) Chir. Erfahr., 1859, p. 343. Vgl. auch l. c. S. 218.
[4]) S. 167.

*) In der vorantiseptischen Zeitepoche hatten auch, wie wir gesehen haben, bereits Peyrilhe (vgl. S. 67), Dupuytren (vgl. S. 95) an Tieren und Alibert und Biett (vgl. S. 102 und 167 Anm.) an sich selbst und ihren Schülern experimentelle Untersuchungen angestellt, ebenso auch Velpeau an Tieren (vgl. S. 167). Wir kommen auf die experimentellen Untersuchungen in den späteren Zeitepochen noch zurück (vgl. auch Bd. II, S. 65ff.). An dieser Stelle wollen wir nur noch aus der vorantiseptischen Zeitepoche auf die experimentellen Untersuchungen von Cohn (aus Chaillou) hinweisen (Nature et généralisation des tumeurs cancéreuses. Thèse de Paris 1865), der Krebsstücke in die Jugularvene eines Hundes einspritzte, den er nach 15 Tagen tötete. Bei der Sektion fanden sich Krebsknoten in der linken Lunge und eine krebsige Degeneration der Bronchialdrüsen.

Lebert hingegen (Virch. Arch., Bd. 40/1867, S. 536) konnte bei der Verimpfung von Stücken eines Osteosarkoms nur eine Pneumonie und allgemeine Septikämie erzeugen.

und in der Vena subclavia bei Uteruskrebs von E. A. Bucz[1]) beobachtet worden.

Alle diese Beobachtungen und Untersuchungen glaubte Thiersch als Stütze für seine Epithelialtheorie ansehen zu müssen. In bezug auf den Epithelialkrebs hat Thiersch also in wissenschaftlicher Weise den Beweis für die Entstehung aus den Epithelien beibringen können.

Bei der Diagnosenstellung hält Thiersch die chemischen Untersuchungen, auf die in früheren Zeiten so großes Gewicht gelegt worden war, für wenig Erfolg versprechend. Wie wir schon erörtert haben, rühren die chemischen Untersuchungen aus den 40er Jahren her und wurden besonders von Gorup Besanez[2]) angestellt.

Den Hauptwert für die Diagnose legte Thiersch auf die mikroskopische Untersuchung. Zu diesem Zwecke bediente er sich auch der „Stückchendiagnose", mittels Trokartexploration, einer Methode, die schon im Jahre 1847 von Küß[3]) empfohlen worden war.

Vom klinischen Standpunkt wäre an dieser Stelle noch zu erwähnen, daß Thiersch drei Arten von Rezidiven unterscheidet.

1. Ein kontinuierliches, entstehend durch zurückgebliebene Keime.
2. Die zweite Art wurde von Thiersch als regionäres Rezidiv bezeichnet. Er verstand unter dieser Form die regionäre Ausbreitung der anatomischen Disposition, indem er annahm, daß die gleichen, anatomischen Veränderungen, welche der Krankheit am ursprünglichen Sitz disponierend vorhergingen, nun auch in seiner Umgebung zustande kommen können.
3. Das Infektionsrezidiv, d. h. das Auftreten eines Rezidivs an einem von der amputierten Stelle entfernten Ort.

Thiersch erklärt diese Form des Rezidivs für ein „Transplantationsrezidiv", konnte aber den Beweis hierfür nicht erbringen.

Mit dem sonstigen, klinischen und statistischen Inhalt der bedeutenden Thiersch'schen Schrift werden wir uns noch späterhin zu beschäftigen haben.

Weiterer Ausbau der Epithelialtheorie durch Billroth und Waldeyer.

Thiersch's Werk hatte einen gewaltigen Eindruck gemacht, und die Krebsforscher, die bisher unter dem Bann Virchow's und seiner Schule standen, mußten nun zu dieser Frage Stellung nehmen.

Einer der eifrigsten und erfolgreichsten Forscher auf diesem Gebiete war zu dieser Zeit Theodor Billroth[4]), der geniale Chirurg, damals noch Professor in Zürich. In seinen ersten Arbeiten über Drüsenbildung und Polypen, über Neubildung von fötalem Drüsengewebe in Schilddrüsengeschwülsten, war Billroth noch unbedingter Anhänger von Remak.

Auch spätere Untersuchungen über die Endigungen der Zungennerven[5]) führten ihn zu der Auffassung, daß das Epithel aus dem Bindegewebe hervorkeime, so daß er also voll und ganz auf Virchow's Seite trat.

[1]) Du cancer et de sa curabilité. Thèse. Strassbourg 1860.
[2]) Zeitschr. f. rat. Med. von Griesinger und Wunderlich, 1849, p. 726.
[3]) l'Union méd. April 1847.
[4]) 1829—1894.
[5]) Vgl. Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüse, Virchow's Archiv, Bd. 17, 1859, p. 357—75. Untersuchungen über den feineren Bau und die Entwicklung der Brustdrüsengeschwülste. Virchow's Archiv, Bd. 18, 1860, p. 51—81. Über die feinere Struktur der medullaren Geschwülste. ibidem, p. 82.

Nach dem Erscheinen von Thiersch's Werk wurde Billroth in seinen Ansichten schwankend. Thiersch's Auseinandersetzungen und Beweise für die Behauptung von dem epithelialen Ursprung des Epithelialkrebses waren so zwingender Natur, daß alle Forscher unbedingt dieser Frage näher treten mußten.

In seiner Abhandlung: „Kritische und erläuternde Bemerkungen zu dem Werk von Prof. C. Thiersch in Erlangen[1]" nimmt nun Billroth Stellung zu dieser Theorie.

Thiersch hatte nur für den Epithelial- resp. Hautkrebs die epitheliale Herkunft nachgewiesen, aber nicht für die anderen Krebsarten.

Billroth hielt deshalb den einfachen oder gewöhnlichen Krebs im wesentlichen für ein Bindegewebsprodukt, bei welchem die Anordnung der Zellenhaufen zuweilen drüsenähnlich (pseudoazinös) wäre.

Aus dem Bindegewebe können zylindrische Platten und polygonale Epithelialzellen hervorgehen, nur haben die Zylinderepithelien aus dem Bindegewebe nie einen Basalrand und ein Flimmern.

„Der gewöhnliche Krebs" war also, nach Billroth, „unter allen Umständen bindegewebigen Ursprungs."

Aber auch gegen den epithelialen Ursprung des Hautkrebses hatte Billroth ursprünglich seine Bedenken. Schon Thiersch hatte in seinem Werke zwei der gewichtigsten Einwände gegen seine Theorie zu entkräften gesucht.

Der erste Einwand gegen die Thiersch'sche Theorie war, wie wir gesehen haben, der, daß der Epithelialkrebs an Orten vorkommt, wo das Hornblatt nicht hingelangt, wie es z. B. bei den Epithelialkrebsen der Hirn- und Geschlechtsdrüsen der Fall ist. Durch die His'sche Entdeckung, daß der „Urnierengang" auch vom Hornblatt abstamme, wurde dieser Einwand hinfällig.

Der zweite Einwand gegen Thiersch's Theorie bestand darin, daß man primäre Epithelialkrebse an den Knochen, besonders an der Tibia und dem Unterkiefer beobachtet hatte.

Zur Erklärung dieses Vorganges hatte Thiersch auf die Remak-sche Hypothese von den „abgeirrten Keimen" zurückgegriffen. Solche Keime werden in ungewohnte Tiefen gedrängt und liefern bei Reizung ihre „prädestinierten" Produkte.

Thiersch führte als Beispiel die „Zahnsäckchen" an; die von vornherein angelegten Zahnsäckchen verhalten sich ganz ruhig, bis der physiologische Reiz an sie herankommt.

Solche Zahnsäckchen können sich verirren, z. B. ins Antrum, und dort sich zu Zähnen entwickeln, auch in Dermoidsäcken findet man ja bekanntlich häufig Zähne, die nur auf solch einem Wege dahin gelangt sein können.

Diese Hypothese wurde, wie gesagt, als eine abenteuerliche angesehen; erst durch die von Recklinghausen beobachtete Zellenwanderung, auf die wir noch späterhin zurückkommen werden, erhielt auch diese Theorie ihre Stütze.

Billroth's Haupteinwand gegen die Thiersch'sche Epithelialtheorie aber war: Wie erklärt die Epithelialtheorie die Affektion der Lymphdrüsen bei Epithelialkrebs?

Es können doch sehr viele, angeblich primäre Drüsenkarzinome

[1]) Langenbeck's Archiv, Bd. 7, 1866, p. 848.

sekundärer Natur sein, da vielleicht die primär affizierte Stelle übersehen oder schon vernarbt ist.

Billroth hatte bisher die Lymphdrüsenaffektion so erklärt, daß die Lymphdrüsen, welche doch Bindegewebsabkömmlinge sind, durch „Infektion" dazu gelangen, wahre Epithelien zu produzieren.

Wenn dies, sagt Billroth, zugegeben wird, so muß auch die Produktion von Epithelien aus dem Bindegewebe in der nächsten Nähe des primären Wucherungsherdes durch Infektion zugegeben werden, und die ganze Theorie stürzt dann zusammen.

Thiersch hatte zur Entkräftung dieses Einwandes seine Transplantationstheorie aufgestellt. Nach Thiersch gelangen Zellen der epithelialen Wucherung in die Lymphdrüsen und vermehren sich von hier aus, aus sich selbst. Die Lymphdrüsensubstanz verhält sich dabei wie ein Stroma.

Auch diesen Einwand ließ Billroth schließlich fallen, nachdem man in der Lehre von den Zellen weitere Fortschritte gemacht und besonders die „embolischen" Vorgänge genauer studiert hatte. Im Gegensatz zu Thiersch, hielt Billroth dann die sekundären Vorgänge für einen embolischen Prozeß.

Billroth hatte nunmehr keine Bedenken, sich der Thiersch'schen Epithelialtheorie — soweit sie den Hautkrebs betraf, — anzuschließen.

Ursprünglich hielt Billroth die Bindegewebskörperchen für indifferente Zellen, ähnlich den ersten Furchungskugeln im Ei, d. h. es konnte sich jedes Gewebe aus ihnen bilden. Diese Virchow'sche Ansicht hat Billroth noch in der ersten Auflage seiner „Allgemeinen Chirurgie" verteidigt.

Als man dann immer mehr von der Biologie der Zelle erfuhr, als man beobachtete, wie die jüngsten Zellanlagen des Epithels ihre Fortsätze tief ins Bindegewebe hinein senken können, so daß es den Anschein hatte, als ob sie aus denselben entstünden, da glaubte auch Billroth, daß Virchow sich getäuscht haben könnte, dadurch, daß er die Querschnitte sehr feiner, schmaler Epithelialsprossen als Übergangsbilder von Bindegewebskörperchen in Epithelialsprossen ansah.

Billroth hatte nun noch in klinischer Beziehung eine abweichende Meinung von Thiersch, und zwar in bezug auf die Seltenheit der „inneren Metastasen" beim Epithelialkrebs.

Nach Thiersch wäre diese Seltenheit nur scheinbar, da der Epithelialkrebs meist alte Leute befällt, die an anderen Krankheiten sterben und nicht zur Sektion gelangen.

Billroth aber glaubte eine andere Erklärung für dieses Problem geben zu müssen. Der Embolus aus einem Epithelialkrebs ist ganz auf seine eigene Tätigkeit angewiesen, wenn er eine Metastase hervorrufen soll. Viele Keime gehen zugrunde, weil sie nicht den nötigen Keimboden finden. Die Geschwülste aus der Bindegewebsreihe, zu denen Billroth ja auch den echten Bindegewebskrebs rechnete, gedeihen in Gefäßen besser als die vom Hornblatt stammenden Epithelien.

Das Bindegewebe hat einen größeren formativen Reiz auf seine Umgebung als der Epithelembolus; daher erkläre sich die Seltenheit der Metastasen in inneren Organen beim Epithelialkrebs.

Billroth unterscheidet beim Epithelialkrebs zwei differente Gewebselemente:

1. Ein Gewebe in Form von fötalen Drüsenschläuchen, Kolben, Zylindern, Tubulis, Azinis usw.,

2. das Gewebe, in welches diese Epithelialwucherungen einbrechen.

Thiersch hatte mehr als die anderen Autoren betont, daß diese beiden Bildungen nie ineinander übergehen und doch in inniger Wechselbeziehung zueinander stehen.

Das Geschick dieser beiden Bildungen kann, nach Thiersch, verschieden sein:

Die Epithelialwucherung bleibt mehr oberflächlich (flache Form), oder sie dringt in die Tiefe (tiefgreifende Form). Erstere kann in letztere übergehen. Die Epithelialwucherungen werden nie vaskularisiert; wenn sie angehäuft entstehen, erweichen sie, und wenn sie oberflächlich sind, fallen sie teilweise nach außen aus; sie brechen in alle Gewebe ein.

Nach Billroth's Beobachtung gerät nun das Gewebe, wo der Einbruch stattfindet, in Reizung; es entsteht eine „Infiltration" von vielen neugebildeten Zellen.

Auch in bezug auf die ätiologische Frage stellte sich Billroth auf den Thiersch'schen Standpunkt. Im Gegensatz zu Virchow's lokaler Theorie, glaubte Billroth, ebenso wie Thiersch, mehr konstitutionelle Momente heranziehen zu müssen, wie z. B. die allgemeinen, senilen Veränderungen der Haut.

In einer unmittelbar darauf erschienenen Abhandlung „Aphorismen über Adenom und Epithelialkrebs"[1]) gibt Billroth noch eine genauere Einteilung der Krebsarten nach seinen Beobachtungen.

Billroth unterschied erstens den Drüsenkrebs:

Beginn mit einer kleinzelligen, diffusen Infiltration des Bindegewebes um ein Drüsenläppchen und mit einer Wucherung der Drüsenepithelien.

Als Unterarten des Drüsenkrebses stellt Billroth folgende Formen auf:

a) Den „azinösen Drüsenkrebs". Dieser ist ein großzellig alveolärer Krebs. Die Konturen der Drüsentrauben sind bei 50facher Vergrößerung noch erkennbar, das Bindegewebe dazwischen ist infiltriert, die Scheidewände der Azini sind zum Stroma des Krebsgewebes geworden. Die zellige, epitheliale Wucherung der einzelnen Drüsenläppchen drängt sich kolbig nach allen Richtungen hin vor und konfluiert schließlich untereinander.

b) Den „tubulären Drüsenkrebs", der die häufigere Form darstellt. Auch hier beginnt der Prozeß mit einer kleinzelligen Bindegewebsinfiltration, durch welche die Azini verdeckt werden. Dann tritt eine Wucherung der Drüsenepithelien auf, die Azini werden größer und langgestreckt — tubulär —, die Epithelzellen behalten ihre kleine, runde Form bei, so daß Billroth sie früher für Bindegewebszellen hielt.

Die zweite Gruppe bildet der echte Bindegewebskrebs (Zirrhus), bei dem keine Spur von Drüsenstruktur vorhanden wäre. Die Infiltration folgt immer den Interstitien der Bindegewebsbündel. Billroth betont aber ausdrücklich, daß man bei dieser Gruppe die Bindegewebstheorie beibehielt, weil man kein Reagens besaß, um Epithelien von Endothelien und Bindegewebskörperchen zu unterscheiden*).

[1]) Langenbeck's Archiv, Bd. 7, 1866, p. 860.

*) In der Dissertation von Albert v. Brunn: De vero carcinomate epitheliali ac nonnulla de Epitheliis. Halae 1865, wird ein Brief Billroth's an Rindfleisch erwähnt, unter Übersendung eines Präparates von Mammakarzinom, dessem Untersuchung Billroth erbat. In dem Schreiben bemerkt Billroth, daß er bei diesem Karzinom merkwürdigerweise den Ausgangspunkt von dem Epithel der Acini beobachtet habe, obwohl er bisher der Bindegewebstheorie gehuldigt habe. Er war über diesen Befund so erstaunt, daß er das Präparat zu einer genaueren Untersuchung an Rindfleisch schickte.

Ein Epithelialkrebs entsteht aber, nach Billroth, erst dann, wenn mit der Epithelzellenwucherung massenhaft zellige Infiltration durch die Bindegewebszellenwucherung auftritt.

Thiersch hatte, wie wir gesehen haben, nur für den Epithelialkrebs den epithelialen Ursprung nachgewiesen. Waldeyer jedoch, gleichfalls auf Remak's Keimblättertheorie fußend, suchte den epithelialen Ursprung für alle Karzinome nachzuweisen.

Seine erste Veröffentlichung auf diesem Gebiete stammt aus dem Jahre 1867[1]), als er noch Professor der Anatomie in Breslau war.

Seine diesbezüglichen, mikroskopischen Beobachtungen machte er zuerst an Mammakarzinomen.

Waldeyer unterschied bei der Karzinomentwicklung zwei voneinander ganz verschiedene Prozesse, nämlich die „periazinöse" oder „intralobuläre" und die „interlobuläre" Wucherung, beide Vorgänge haben nichts miteinander gemein. Zuerst entsteht die interlobuläre, oder wie Waldeyer sie auch nannte, „einleitende" Bindegewebswucherung, die zu einer Induration führt und oft schon jahrelang vor der eigentlichen Krebsentwicklung besteht. Die „periazinöse" Wucherung ist der konstante Begleiter einer Wucherung der Epithelzellen in den Azinis selbst, die Waldeyer als „karzinomatöse Körper" bezeichnete. In jedem Organe machen nun, nach Waldeyer, die karzinomatösen Körper vorwiegend diejenigen Metamorphosen durch, welchen auch unter normalen Verhältnissen die Epithelialzellen dieser Orte am häufigsten unterliegen.

Das Stroma wird zum Teil durch die periazinöse Wucherung, gleichzeitig mit den Karzinomkörpern hervorgebracht, zum Teil aus dem ursprünglichen Bindegewebe.

Waldeyer suchte nun bei dem Krebs fast aller Organe, soweit ihm Präparate zu Gebote standen, den Nachweis des epithelialen Ursprungs zu erbringen.

Die Bildung der Krebskörper ist der Hauptvorgang, die periazinöse Wucherung hingegen, nach Waldeyer, nur von untergeordneter Bedeutung.

Beim „Magenkrebs" konnte Waldeyer den Ursprung von den Lab- und Schleimdrüsen nachweisen, eine Entstehung, auf die schon Reinhardt[2]) hingewiesen hatte. Auch hier beginnt der Prozeß zuerst mit der „einleitenden Bindegewebswucherung", d. h. mit einer kleinzelligen Infiltration um die Drüsen, analog der periazinösen Wucherung bei der Mamma.

Über „Leberkrebs" hatte Waldeyer keine eigene Erfahrung, doch kam hier eine Beobachtung von Naunyn[3]) seiner Theorie zu statten, der die Entwicklung eines Leberkrebses aus epithelialen Zellen, und zwar aus den Gallengangsepithelien, nachwies, und die Beteiligung der Leberzellen selbst an der Karzinombildung unter allen Umständen ausschloß.

Sehr bestimmt konnte Waldeyer den Ursprung des „Nierenkrebses" von den gewundenen Harnkanälchen nachweisen, dabei aber beobachtete er auch nebenher alte und neue Bindegewebsneubildung. Auch

[1]) Die Entwicklung der Carcinome. Virchow's Archiv, Bd. 41, S. 470—522 mit 2 Tafeln.

[2]) Charitéannalen, 1851, p. 1.

[3]) Damals Assistent von Frerichs an der Berliner mediz. Klinik. Reichert und Dubois, Archiv für Anatomie usw., 1866, S. 717, — nicht 1867, wie Waldeyer angibt.

bei den Krebsen der Ovarien und des Uterus, der Lunge, des Gehirns, der Schilddrüse, der Harnblase und der Nasenhöhle konnte Waldeyer den epithelialen Ursprung feststellen.

Der wichtigen Frage, wie die Metastasenbildung zustande käme, widmete Waldeyer ebenfalls seine Aufmerksamkeit und suchte sie seiner Theorie anzupassen.

Der Prozeß der Metastasen war von jeher ein Vorgang, der, wie wir wiederholt im Laufe dieser Abhandlung erörtert haben, den Forschern die größten Schwierigkeiten bereitete.

Bekannt war der metastatische Prozeß bereits den Alten[1]).

Galen[2]) unterschied eine „Apostase", die die Krisis selbst herbeiführt und den Kranken von seinen Leiden befreit, und die „Metastase", unter welcher Bezeichnung er ein Aufflackern der alten Krankheit an einem neuen Herde verstand.

Späterhin schrieb man nur den Geschwülsten und Abszessen eine derartige Fähigkeit zu, an einem anderen Orte, in demselben Organismus wieder dieselben Krankheitserscheinungen hervorzurufen und sprach von Geschwulstmetastasen und metastatischen Prozessen.

Cohnheim (Allg. Pathologie, 2. Aufl., Bd. I, S. 221) erweiterte diese Lehre von der Metastase, indem er auch metastatische Entzündungen und Kalkmetastasen neben den eigentlichen Geschwulstmetastasen in die Pathologie einführte.

Der weitere Verlauf der Metastasenlehre, den wir natürlich hier nur kurz skizzieren können, war nun der, daß man unter Metastase allgemein ein „Versetzen der Krankheit", besonders der Geschwülste, also ein sekundäres Auftreten von Geschwulstherden in anderen Provinzen des Körpers verstand (vgl. Rindfleisch: Lehrb. der pathol. Gewebelehre, 1886).

Virchow[3]) hielt jede Embolie für eine Form der Metastase, für eine Wirkung in die Ferne, auch die Argentumniederschläge in der Haut rechnete Virchow zu den Metastasen.

E. Ziegler[4]) definiert die Metastase folgendermaßen: „Wird irgend ein in die Gewebe eingedrungener, oder in den Geweben selbst frei gewordener Körper von dem Lymph- oder Blutstrom aufgenommen und an einer anderen Stelle des Körpers wieder im Gewebe abgelagert, dann nennt man diesen Vorgang Metastasie."

Wir sehen, wie sich der Begriff „Metastase", und was man darunter verstand, im Laufe der Zeit verschoben hat.

Der fundamentale Unterschied zwischen der alten und der neuen Lehre von der Metastasis ist also der, daß die Metastasis der alten Lehre (auch Virchow und seine Schüler standen noch auf diesem Standpunkte) stets eine „Migratio mali" bedeutete, während man unter Metastasis der neueren Schule eine „Migratio cujus corporis alieni" versteht.

Der metastatische Prozeß hat also für die neue Lehre nicht mehr die verhängnisvolle Bedeutung, ja, einzelne Forscher, wie z. B. Ludwig Pick[5]), sprechen sogar von einer gut- und bösartig metastasieren-

[1]) Vgl. Koßmann: Geschichtliches über Metastase. Deutsche Med. Wochenschrift, 1898, Nr. 11.

[2]) In seinen Kommentaren zu Hippokrates. Galeni Opera Venet., 1525, T. V, Fol. 53.

[3]) Cellularpathologie, S. 243.

[4]) Lehrb. der allg. Pathologie, 9. Aufl., S. 54.

[5]) Berliner klin. Wochenschrift, 1897, Nr. 49.

den Geschwulst, doch hält Koßmann diese Ausdrucksweise nicht für richtig; denn eine gutartige Mole erzeugt nicht wieder eine Mole, wenn sie metastasiert. (Über die weitere Entwicklung der Metastasenlehre vgl. Bd. II, S. 354ff.)

Auch die „Dyskrasie" wurde als Ursache der Metastasenbildung angesehen, doch bekämpfte Waldeyer diese Lehre.

Die Metastasen können, nach Waldeyer, entweder auf embolischem Wege, oder durch die Kontinuität entstehen. Die Embolie jedoch hält Waldeyer, ebenso wie Billroth, für den wichtigsten Weg. Besonders, seitdem man durch die Untersuchungen Virchow's und seiner Schüler genauere Kenntnis von diesen Vorgängen besaß, wurde diesem Prozeß von allen Forschern große Aufmerksamkeit geschenkt.

Auch beim Krebs bilden sich, nach Waldeyer, die metastatischen Prozesse auf dem Wege der Blut- oder Lymphgefäße oder der Drüsenausführungsgänge. Waldeyer sah epitheliale Gebilde in langen, spaltenähnlichen Bindegewebsräumen, welche er für Lymphräume hielt, und die von den eigentlichen Karzinomknoten aus sich weithin in das umgebende Gewebe erstrecken, so daß Waldeyer direkt von einer epithelialen Einwanderung sprechen zu können glaubte. Eine solche Karzinombildung könnte man, nach Waldeyer, als „Carcinoma lymphaticum" bezeichnen, d. h. epitheliale Zellen liegen in einem lymphatischen Gerüst, ein Vorgang, den man besonders bei den sekundären Karzinomknoten der serösen Häute beobachten kann.

Solche Ausbreitung der Krebszellen auf dem Wege der Lymphbahnen haben ja auch schon frühere Beobachter beschrieben, wie z. B. Lebert[1]), Erichsen[2]), Klinger[3]) u. a.

Auch die Verbreitung der Krebszellen durch die Blutgefäße war, wie wir an einer anderen Stelle schon erörtert haben, von älteren Autoren, z. B. von Cruveilhier, Carswell und späterhin von Liebermeister und Späth[4]) beobachtet und beschrieben worden.

Ebenso wie Billroth, bekämpft auch Waldeyer die Hypothese von der infektiösen Einwirkung der Karzinome auf das umgebende Bindegewebe.

Der embolische Prozeß bleibt bei der Metastasenbildung die Hauptsache.

Auch den Einwand von Billroth u. a., die noch an dem bindegewebigen Ursprung des „einfachen Krebses" festhielten (vgl. S. 232), daß man nämlich kein Reagens besitze zur Unterscheidung von genuinem Epithel und Bindegewebszellen, sucht Waldeyer dadurch zu entkräften, daß er auf die „hornige Umbildung" der Epithelien hinwies, die bei Bindegewebszellen nie vorkomme.

Auch sonst sind, nach Waldeyer, Epithel und Bindegewebszellen in ihrer Biologie sehr verschieden.

Die Bindegewebszellen hängen miteinander eng zusammen und sind zur Bildung dauernder Gewebe bestimmt, sie unterliegen einem relativ langsamen Stoffwechsel und liefern die Interzellularsubstanz. Die Epithelien hingegen haben eine nur kurze Lebensdauer, bilden keine dauernden Gewebe und zerfallen schnell.

[1]) Traité des malad. cancér. p. 76.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 12, 1857, p. 538.
[3]) Ibidem, Bd. 21, 1861, p. 465.
[4]) Ibidem, Bd. 35, 1866, p. 432.

Waldeyer definierte also das Karzinom nach seinen Untersuchungen im wesentlichen als eine epitheliale Neubildung, die nur dort primär entstehen kann, wo echte, epitheliale Bildungen vorhanden sind; sekundär kann das Karzinom nur durch direkte Propagation epithelialer Zellen, oder auf dem Wege der embolischen Verschleppung durch Blut- oder Lymphgefäße zur Entwicklung gelangen, indem die Krebszellen, sofern sie an einen geeigneten Ort gebracht werden, wie Entozoen keimen und sich weiter fortpflanzen können.

Die bindegewebige Wucherung sieht Waldeyer, wie wir schon oben bemerkten, für nur untergeordneter Natur an, sie ist nur zur Bildung des Krebsgerüstes bestimmt, welchen Zweck übrigens alle möglichen anderen Bindesubstanzen auch erfüllen können, so daß man, je nach der Beschaffenheit dieses Gerüstes, ein Carcinoma fibrosum, liposum, myxomatosum usw. unterscheiden kann.

Das Stroma kann sich auch verändern. Wenn es mit reichlichen Rundzellen durchsetzt ist, dann entsteht das „Carcinoma granulosum"; sind viele Knorpelzellen in dem Stroma, dann bildet sich das „Carcinoma ossificans", und ist das Stroma aus spindelförmigen Bildungszellen des Bindegewebes zusammengesetzt, dann haben wir ein „Carcinoma sarcomatosum" vor uns.

Bei schnellem Wachstum sind die Krebskörper oft in Muskel- oder Nervengewebe eingebettet, dann entsteht ein „Myo- oder Neurokarzinom".

Die Trennung der Krebse in Alveolar- und Epithelialkarzinome ist infolgedessen aufzugeben; auch die Kankroide sind Krebse.

Die epithelialen Neubildungen können nun einen verschiedenen Verlauf nehmen; reproduzieren sie z. B. den normalen Drüsentypus, dann entstehen Adenome; die Neoplasie von Haarbälgen erzeugt das Trichoma; anders aber geht dieser Entwicklungsprozeß beim Karzinom vor sich.

Anstatt regelmäßiger, drüsiger Azini werden atypische, keiner normalen Form angehörige, epitheliale Massen (karzinomatöse Körper) gebildet, die keine Lumina haben und mit Zellen dicht gepfropft sind, also auch, abweichend vom normalen Typus, keine Zellensekretion liefern, sondern eine regressive Metamorphose eingehen.

Deshalb ist eben der Krebs bösartig, weil er eine atypische, epitheliale Geschwulst darstellt!

Ätiologisch erklärt Waldeyer die Entstehung des Karzinoms, umgekehrt wie Thiersch, da mit zunehmendem Alter z. B. viele Drüsen atrophieren.

Die epithelialen Elemente gehen, nach Waldeyer, zugrunde, und es tritt sogar eine indurative Bindegewebswucherung an deren Stelle. Die epithelialen Elemente werden, nach Waldeyer, durch das Bindegewebe abgeschnürt!

„Aus diesen abgeschlossenen Epithelien können Neoplasmen entstehen!"

Als Stütze für diese Theorie, daß Epithelienkeime versprengt werden und zur Entstehung von Neoplasmen Veranlassung geben können, eine Theorie, die, wie wir gesehen haben (S. 222), von Remak aufgestellt, von Thiersch und Waldeyer vertreten wurde, schienen zu dieser Zeit folgende zwei Beobachtungen zu dienen:

Lotzbeck[1]) beobachtete die Entwicklung eines Epithelialkrebses

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 16, 1859, p. 160.

aus den Schweißdrüsen eines Nävus bei einem ¾ Jahr alten Kinde, und V. Czerny[1]) beschrieb die Entwicklung eines Epithelialkrebses in einer angeborenen Sakralgeschwulst, der vom Zystenepithel ausging. Czerny betrachtet das Neoplasma gleichsam wie einen „Fötus in foetu", da er gut erhaltene Darmdrüsen, Flimmer- und Epidermiszellen vorfand.

Remak, Thiersch, Billroth und Waldeyer bezeichneten alle Tumoren an Orten, wo kein Epithel vorhanden ist, als Sarkome, — sie hielten diese Theorie für so fest begründet, daß sie sie auf Grund der Keimblättertheorie direkt als Gesetz hinstellten.

Die Endotheltheorien.

Weitere Forschungen über den Gallertkrebs. Die Endothelien der Lymphgefäße als Ausgangspunkt der Karzinombildung. Köster's Theorie.

Die auf der Remak'schen Keimblättertheorie aufgebaute Epithelialtheorie, die scharfe Trennung der drei Entwicklungsblätter, und die Behauptung, daß nur von den Gebilden des Hornblattes das Kankroid resp. das Karzinom seinen Ursprung nehme, fand einen Gegner in Karl Köster in Würzburg.

Schon früher[2]) hatte Köster unter der Bezeichnung „Cancroid mit hyaliner Degeneration" (dem er übrigens wieder den Namen Hautkrebs beilegte), eine Geschwulstform beschrieben, die von den Epithelien der Lymphgefäße, ohne Beteiligung des Bindegewebes, ausgegangen war.

Den Lymphgefäßen bei den malignen Tumoren widmete Köster nunmehr große Aufmerksamkeit, da sie bei der Entstehung der Karzinome eine große Rolle zu spielen schienen.

In einer größeren Monographie[3]) sucht er die Bedeutung des Lymphgefäßsystems, besonders der Endothelien desselben, für die Entstehung des Karzinoms darzulegen.

Die Thiersch-Waldeyer'sche Theorie wäre, nach Köster, nicht so fest begründet; denn was für den Fötus Gültigkeit hätte, brauchte auch nicht postfötal zu gelten.

Auch der Begriff „Epithelien" selbst hätte durch die His'schen Untersuchungen eine Umwandlung erfahren (vgl. S. 221). His unterschied bekanntlich wahre und falsche Epithelien, letztere bezeichnete er als Endothelien.

Die Lymphgefäße wurden bis dahin in der Krebspathologie nur als Verschleppungswege angesehen.

Nur Broussais[4]), und späterhin auch Virchow[5]), hatten die Lymphgefäße in ätiologische Beziehung zum Krebs gebracht auf Grund der Entzündung der Lymphkapillaren.

Als erster sprach nun von Recklinghausen[6]) die Vermutung aus,

---

[1]) Langenbeck's Archiv, Bd. 10, 1869, p. 894.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 40, p. 468 (Unterkiefertumor).
[3]) Die Entwicklung der Carcinome und Sarkome. Würzburg 1869, 100 S. mit 4 Tafeln.
[4]) Vgl. S. 98 und: Histoire des phlegmasies. Paris 1822, 3. Aufl., p. 21.
[5]) Virchow's Archiv, Bd. I, p. 118.
[6]) Gräfe's Archiv für Ophthalm., 1864, Bd. XII, p. 70.

daß „die Cancroidzapfen die kolbig angeschwollenen Endigungen der Lymphgefäße“ sein könnten, und zwar auf Grund folgender Erwägung:

Die Zellwucherung des Bindegewebes gelangt durch die Saftkanälchen direkt in die Lymphgefäße und stellt hier Abgüsse derselben dar, oder es findet eine Vermischung dieser Zellen mit Wucherungen von seiten des Lymphgefäßepithels statt, während eine vermehrte Produktion dieses Epithels allein schon die Lymphwurzeln in Kankroidzapfen umwandeln könnte.

Angeregt durch diese Beobachtung von Recklinghausen, untersuchte nun sein Schüler Köster besonders die Kankroidzapfen und ihre Anastomosen.

Mikroskopisch bestehen diese sog. Krebszylinder beim Hautkrebs:

1. Aus verschiedenartig gestalteten, epithelialen Gebilden,
2. aus einem bindegewebigen, gefäßhaltigen Stroma, in welches erstere eingelagert sind.

Beim Zerzupfen zerfallen nun die Epithelialmassen in Zapfen (Kankroidzapfen) oder in rundliche Körper. In den Zapfen finden sich die „globes épidermiques“ oder Kankroidperlen, die früher für die Diagnose „Kankroid“ von wesentlicher Bedeutung waren (vgl. S. 202).

Diese „globes“ können aber auch fehlen, und die Zapfen bestehen dann aus kleineren, saftigen, polygonalen Zellen.

Sehr wichtig ist nun, nach Köster, der Umstand, daß die Zapfen untereinander anastomosieren. Diese Beobachtung ist zwar auch von anderen Forschern gemacht, aber anders gedeutet worden.

Billroth[1]) hatte diese Anastomosen für obliterierte Lymphgefäße gehalten, Waldeyer[2]) für die Anfänge der Metastase, die in den Lymphgefäßen erfolgen.

Nach Köster gleichen jedoch die Anastomosen den Lymphgefäßnetzen und stellen nur Abgüsse der letzteren dar. Dafür, daß die Zellzylinder nur veränderte Lymphgefäße seien, sprechen auch folgende Umstände:

1. Befindet sich in den Zellzylindern ein zentrales, spaltförmiges Lumen, das mit einer gerinnselähnlichen Masse ausgefüllt ist,
2. haben die Zellzylinder keine Membrana propria,
3. ist ein Zusammenhang der Krebszylinder mit den normalen Lymphgefäßen nachweisbar und
4. kann, nach Köster, für diese Behauptung der Beweis erbracht werden durch die Entwicklung der an oder in den Wandungen befindlichen Zellen.

Um nun diesen Nachweis an frischen Präparaten zu erbringen, bediente sich Köster der von Recklinghausen angegebenen Versilberungsmethode ($^1/_5\%$ — ½ Minute lang!).

Es färbten sich dann die Bindegewebsgrundsubstanz und die Kittsubstanz der Epithelien braun, während die Saftkanälchen und die Zellen ungefärbt blieben.

Diese hellen, lymphatischen Netze stellen nun die Krebsstränge selbst dar, und die feinen braunen Linien innerhalb derselben bilden die Kittsubstanz der Krebszellen

Auch den Uebergang der Krebszellen in normale Lymphgefäßepithelien konnte Köster beobachten.

[1]) Langenbeck's Archiv, Bd. VII, p. 863.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 41, p. 499.

Auf Grund dieser Befunde kommt Köster zu dem Schluß, daß

1. die Krebsstränge aus den Lymphgefäßen hervorgehen, und daß
2. die ersten Krebszellen veränderte Lymphgefäßepithelien sind.

Auch an in Müller'scher Flüssigkeit konservierten Präparaten deutet Köster die blassen, dünnen, mit einfacher Epithelwand versehenen Röhren als Lymphgefäße, ebenso will er den Uebergang der Krebszellen bis zu den alten, durch Trübung oder Schwellung sichtbar gewordenen Epithelien der Lymphgefäße verfolgt haben.

Die Entwicklung der Krebszellen aus den Lymphgefäßepithelien will Köster an frischen Präparaten in indifferenter Flüssigkeit beobachtet haben.

An den Zellen der „jungen Krebszylinder" unterscheidet Köster drei Hauptformen:

1. Zellen mit scharfen Konturen, hellem Protoplasma und deutlichem Kern = Zylinderzellenform,
2. Zellen mit schwacher Kontur, granuliertem Protoplasma, feinkörnigem Kern = Spindelzellenform.

Bei der dritten Form ist eine Abgrenzung der Zellen nicht möglich, der ganze Zylinder stellt eine feingranulierte Protoplasmamasse dar mit glänzendem Kernkörperchen.

Die ersten Krebszellen sind also, nach Köster, nichts anderes, „als die mehr oder weniger veränderten Lymphgefäßepithelien".

Sehr großen Wert legt Köster darauf, daß man keine Essigsäure bei den Präparaten anwendet; die Essigsäure mache die Lymphgefäße unkenntlich, und es bleiben nur Epithelinseln zurück, die zu falschen Deutungen Veranlassung geben könnten. Köster glaubte, daß die in den Handbüchern zu dieser Zeit erwähnten Uebergangsbilder von Bindegewebskörperchen zu Epithelzellen Produkte der Essigsäure wären.

Eine Vermehrung dieser ersten Krebszellen durch Kernteilung oder endogene Zellbildung hat Köster allerdings nie beobachtet.

Das Bindegewebe beteiligt sich nur sekundär an diesem Prozeß insofern, als auch Zellen aus dem Bindegewebe in die Lymphgefäße hineindringen, wodurch eine lebhafte Wucherung eintritt.

Dieser Vorgang wird als „Recklinghausen'sche Konjugation der Zellen" bezeichnet!

Recklinghausen hatte die Geschwülste „als Früchte der Beteiligung zweier differenter Individuen an der Zellproduktion bezeichnet".

Das Bindegewebe verursacht auch durch seine Zellanhäufung und Stauung der Gewebsflüssigkeiten die von Köster als „schleimige Degeneration" bezeichnete Metamorphose[1]).

Auf Grund dieser Befunde sucht nun Köster die Beziehungen zwischen den Drüsen und dem Hautkrebse klarzulegen. Er kommt zu dem Ergebnis, daß eine direkte Beziehung zwischen Krebs, Drüsen und Haarbalghypertrophie nicht bestehe; aber eine solche Hypertrophie bildet oft das „Vorstadium" der Krebsentwicklung. Auch die Papillarhypertrophie und das Eindringen der zwischen den Papillen wuchernden Epithelmasse in die Tiefe stehen, nach Köster, in keiner direkten Beziehung zur krebsigen Entartung der Lymphgefäße.

---

[1]) Die Schleimmetamorphose des Krebses wurde übrigens zuerst von E. Wagner, hauptsächlich beim Zylinderkrebs, gewürdigt. Archiv der Heilkunde, Bd. I, 1860, p. 157ff.

Bei den „Arterien" hat Thiersch eine Verdickung sämtlicher Arterienhäute beobachtet, Köster jedoch nur eine solche der Media. Die Verdickung der Intima z. B., hält Köster nur für ein Produkt der Essigsäure.

Bei den „Muskeln" will C. O. Weber[1]) eine Neubildung von Muskelfasern in Krebs, und die Entwicklung von Krebszellen aus „Muskelkörperchen" beobachtet haben. Auch Köster hat eine reichliche Entwicklung von Muskelkernen mit Spaltung in spindelförmige, ein- oder mehrkernige Muskelkörperchen gesehen.

Außer den eben beschriebenen Zellen, fand man beim Krebs auch noch die sog. „Schachtelzellen", die Köster als große Epithelien auffaßt, in welche eine oder mehrere Zellen vollständig eingeschlossen sind.

Sogar achtfache Einschachtelung kommt, nach Köster, vor.

Die Zellen sind, nach Köster, vollkommen von den größeren eingeschlossen und nicht, wie einige Autoren, z. B. Steudener[2]) und Volkmann[3]) behaupten, in napfförmige Gruben eingepreßt.

Nach Köster werden die kleinen Zellen von den größeren gefressen (S. 66). Die jungen Krebszellen haben keine Membran, daher wird ihnen ihr Eindringen sehr erleichtert.

Auch farblose und rote Blutkörperchen dringen, nach Köster, in die Krebszelle ein und machen alle Metamorphosen absterbender, roter Blutkörperchen bis zum Zerfall in braunes Pigment durch.

Bei hyaliner Degeneration bilden sich, nach Köster, gelbliche, wachsglänzende Körner, die durch Zusammenfließen kolben- und kugelähnliche Gebilde darstellen und vom Protoplasma ausgehen.

Bei der Krebsdegeneration treten mattbläuliche Kügelchen auf. Aetiologisch sieht Köster als Beginn der Krankheit ein Gerinnsel in den Lymphgefäßen an.

Im einzelnen sucht Köster seine Theorie genauer beim „Gallertkrebs" zu begründen, von dem er nur eine Art kennt.

Wir haben schon an einer anderen Stelle (vgl. S. 185ff.) erörtert, welche Schwierigkeiten das Problem von der Herkunft der Gallerte den Autoren bereitete.

Auch die neueren Forscher beschäftigten sich viel mit dieser Frage.

Rindfleisch[4]) z. B. behauptete, daß die Gallerte aus einer Kolloidentartung der Zellen entstehe; die feinen konzentrisch angeordneten Körnchen wären Zellenreste. F. E. Schultze[5]) hingegen hielt die Gallerte für ein „Sekretionsprodukt" der in den Alveolen befindlichen Zellen.

Spätere Untersuchungen über die Herkunft der Gallerte bestätigten im wesentlichen die Ansichten Rindfleisch's und Schultze's.

Für Rindfleisch's Behauptung trat besonders eifrig G. Hauser[6]) ein, der energische Verteidiger der Thiersch-Waldeyer'schen Epitheltheorie.

Hauser, der seine Untersuchungen hauptsächlich am Zylinderepithelkarzinom des Magens anstellte, hielt den Gallertkrebs für eine hochgradige, regressive Zellmetamorphose. Bei der gallertigen Meta-

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 39, p. 254.
[2]) Zentral-Blatt, 1868, Nr. 17.
[3]) Chirurg. Erfahrungen.
[4]) Lehrb. der pathol. Gewebelehre, p. 107.
[5]) Schultze's Archiv, Bd. I.
[6]) Das Zylinderepithelkarzinom des Magens und des Dickdarms von Gustav Hauser (Privatdozent in Erlangen). Jena 1890, gr. 8⁰, 268 S. und 12 Tafeln.

morphose kommt es zur Bildung wirklicher Becherzellen, welche sich von den normalen Becherzellen durch ihre Kleinheit unterscheiden.

Der Vorgang dabei ist folgender:

Im Zellprotoplasma bildet sich ein Schleimtröpfchen, nimmt an Größe zu und füllt den Zellleib aus zu einem runden, kugeligen Gebilde, der Zellkern wird wie ein flaches Hohlschüsselchen an die Zellenwand gedrückt; durch diese Form lösen sich die Zellen aus ihrem Verbande und liegen dann in der Gallertmasse, wie suspendiert.

Der Unterschied von der physiologischen Schleimproduktion ist aber folgender:

Die Becherzellen gehen nach Entleerung der Gallerte durch Platzen der Membran zugrunde, der Kern zerfällt in eine körnige Detritusmasse. Daher findet man, nach Hauser, sehr häufig Hohlräume, in welchen die epithelialen Elemente vollständig untergegangen sind, und die nur noch Gallertmasse und etwas körnigen Detritus enthalten.

Zugleich glaubte Hauser beobachtet zu haben, daß mit der gallertigen Entartung der epithelialen Wucherung häufig auch eine myxomatöse Entartung des Bindegewebes stattfindet.

Die Ansicht Schultze's hingegen wurde späterhin besonders von Heilmann[1]) gestützt, der in seiner Dissertation den Nachweis führte, daß die Gallerte ein Sekretionsprodukt der Epithelien[2]) wäre.

Mittels der Buddee'schen Färbung konnte Heilmann seine Behauptung bestätigen. Bei dieser Färbungsmethode wird die Kernfärbung durch Hämatoxylin-Alaun bewirkt, dann Abspülung und Ueberfärbung mit Bismarckbraun, dann Abspülung und Färbung mit Eosin, zuletzt wieder Abspülung.

Es zeigt sich dann, daß die Gallerte überall gleichmäßig braun gefärbt ist, und daß selbst die kleinsten Tröpfchen in den Zellen bei dieser Methode sichtbar gemacht werden, während alles andere rot gefärbt ist.

Die Degeneration der Epithelien ist erst ein sekundärer Vorgang. Die Zellen werden in große kugelige Gebilde umgewandelt und degenerieren. Auch die gallertige Umwandlung im Stroma — nach Virchow für Gallertkrebs charakteristisch — beruht, nach den Untersuchungen Heilmann's, nicht auf einer gallertigen Metamorphose, sondern auf einer Anfüllung der Lymphspalten mit Gallerte, wobei das Bindegewebe allmählich zugrunde geht.

Hingegen behauptete Fritz Lange[3]), daß die Gallerte durch Schmelzung des Bindegewebes entstehe; er konnte mittels der Toluidinblaufärbung des Schleims eine Neubildung von Schleim oder Bindegewebe nicht nachweisen.

Köster untersuchte mikroskopisch nun das Gallertkarzinom des Pylorus. Nach seinen Untersuchungen besteht dasselbe aus zwei Teilen, aus einem „submukösen" und einem „subserösen" Tumor, beide durch die Muskularis getrennt; der subseröse Teil des Tumors ist dem submukösen gegenüber etwas verschoben. Die Muskularis ist verdickt und mit kleinen, gallertigen Massen durchsetzt.

Die Drüsen sind, nach Köster, an der Krebsbildung nicht beteiligt.

Mikroskopisch besteht nun das alveoläre Gerüst aus fibrillärem Binde-

---

[1]) Wie entsteht die Gallerte in den Gallertkrebsen? I.-D. Greifswald 1897.
[2]) Über die Biologie der Epithelien werden wir noch späterhin zu berichten haben.
[3]) Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 16, Heft I, S. 1.

gewebe mit spärlichen, spindelförmigen Bindegewebszellen und aus einem gleichgeformten Häufchen kleiner Fetttröpfchen.

In diesen Alveolen liegt die Schleimmasse mit Zellen und kleinen, glänzenden Molekülen in konzentrischer Anordnung eingebettet.

Die „Gallertstränge" der Muskularis hält Köster für „Lymphgefäße" und auch die in den Alveolen befindlichen Zellen für Abkömmlinge der Lymphgefäßepithelien.

Die Epithelien der Lymphgefäße werden zuerst sichtbar, schwellen an und nehmen durch gegenseitigen Druck Drüsenepithelform an. Die Gallerte entsteht teils um, teils in dem Kern, die Alveolen durch variköse Anschwellung der Lymphgefäße.

Eine Trennung des Kankroids vom Karzinom ist nach der Köster-schen Theorie unmöglich; darin stimmt er Thiersch und Waldeyer bei, daß das Kankroid auch ein Karzinom ist.

Die Köster'sche Endotheltheorie, d. h. daß es Karzinome im Virchow'schen Sinne gäbe, die nicht von den Epithelien oder dem Drüsenparenchym abstammen, fand bei einigen hervorragenden Krebsforschern Anklang und hat auch in die zu dieser Zeit gangbarsten Lehrbücher der pathologischen Anatomie von Maier und Rindfleisch Eingang gefunden.

Die erste genaue, makroskopische und mikroskopische Beschreibung eines vom Endothel der Pleura ausgehenden Krebses gab E. Wagner[1]). Er suchte den Nachweis zu führen, daß die Krebszellen in den Lymphgefäßen selbst entstehen, indem er auf die Lagerung der Zellen in den Lymphgefäßen und auf ihre Beziehung zur Gefäßwand aufmerksam machte. Die Zellen saßen der Innenfläche so an, wie z. B. die Zylinderzellen der betreffenden Schleimhaut.

Köster jedoch war der wärmste Verteidiger dieser Theorie und hat sie auch am sorgfältigsten ausgearbeitet.

Unterstützt wurden die Köster'schen Ansichten noch durch F. Pagenstecher[2]) (Heidelberg), der einen von Knapp operierten Orbitaltumor nach Härtung in Alkohol mikroskopisch genau untersuchte und als besonders charakteristisch ein Netzwerk von nicht dicken Kanälen fand, die anscheinend einen wechselvollen Verlauf hatten, im ganzen aber an allen Orten und auf allen Schnitten eine vollkommene, typische Anordnung bewahrten.

Die Frage nach dem Ursprung dieser Gebilde war schwierig zu beantworten; aber, da Pagenstecher die Epidermis, die Haarbälge, die Talg-, Schweiß- und Meibom'schen Drüsen völlig normal fand, und da auch die Blutgefäße nichts Abnormes zeigten, so vermutete Pagenstecher, daß es sich um Lymphgefäße handeln müßte, zumal die Präparate, die er erhielt, eine frappante Ähnlichkeit mit den von Teichmann[3]) und Recklinghausen[4]) veröffentlichten Abbildungen von Lymphgefäßen in Karzinomen hatten. Nur konnte Pagenstecher die von diesen Autoren angegebene Unterscheidung der Blut- von den Lymphgefäßen, nämlich, daß die Knotenpunkte der letzteren stets von nach außen, die der ersteren

[1]) Das tuberkelähnliche Lymphadenom (der cytogene oder retikulierte Tuberkel): Arch. der Heilkunde, Bd. 11, 1870, S. 509 und: Krebs der Lymphgefäße und der Lunge: Arch. der Heilkunde, Bd. IV, p. 58.

[2]) Beitrag zur Geschwulstlehre. Virchow's Archiv, Bd. 45, 1869, S. 490, m. 2 Tafeln.

[3]) Das Saugadersystem. Leipzig 1861.

[4]) Die Lymphgefäße. Berlin 1862. Taf. I, Fig. 1.

von nach innen konvexen Linien begrenzt seien, in einer solchen Allgemeinheit nicht bestätigen.

Die dünnen Netze haben im allgemeinen keine Wandung. Pagenstecher ist es jedoch gelungen, was Köster nicht nachzuweisen vermochte, den Zusammenhang der dünnen Netze und der größeren mit Lumen versehenen Kanäle zu sehen (Fig. 3).

Pagenstecher steht nicht an, den Ursprung der beschriebenen Geschwulst, nach Recklinghausen und Köster, aus den Lymphgefäßen abzuleiten, allerdings kann er für die Abstammung der Zellen aus einer Wucherung der normalen Epithelien im Köster'schen Sinne nicht eintreten, da man bei der Beurteilung dieser Frage großen Täuschungen ausgesetzt sei.

Untersuchungen über die histogenetische Entstehung des Karzinoms aus Sarkolemmkernen, Knorpelzellen, den Blutgefäßendothelien und den farblosen Blutkörperchen. Metastasenlehre und Bindegewebstheorie. Die epitheliale Infektionstheorie.

Wir haben schon oben erörtert, daß auf Grund der Virchow'schen Bindegewebstheorie viele Autoren sich bemühten, den Nachweis zu führen von der histogenetischen Entstehung der Krebszellen, nicht nur aus den Bindegewebskörperchen allgemein, sondern auch aus den „bindegewebigen Teilen der einzelnen Organe". Von der intramuskulären Krebszellenbildung, die besonders Neumann vertrat (vgl. S. 219), hat sich Virchow selbst allerdings nie überzeugen können.

Trotzdem behaupteten auch noch nach der Thiersch'schen Veröffentlichung einige Autoren, wie z. B. F. Popper[1]), daß der Krebs sich in den quergestreiften Muskeln aus dem Sarkolemmkerne entwickle, und R. Volkmann[2]) war der Ansicht, daß der Krebs aus dem „interstitiellen Muskelgewebe" sich bilden könne.

Andere Autoren wiederum glaubten den Nachweis führen zu können, daß nicht nur aus Bindegewebskörperchen Epithelialzellen entstehen können, sondern auch aus Knorpelzellen.

Eine derartige Beobachtung teilte u. a. Otto Weber[3]) in Heidelberg mit. An einem Zystenenchondrom des Hodens mit sarkomatöser Hülle und kankroiden Einlagerungen wollte Weber nicht bloß den Übergang der Knorpelzellen zu Epithelzellen nachgewiesen haben, sondern gleichzeitig wollte Weber eine Umwandlung der Epithelien der Samenkanälchen, soweit solche noch vorhanden waren, zu den schönsten Zylinderepithelzellen beobachtet haben, so daß die Geschwulst an einzelnen Stellen den Charakter eines Zylinderepithelkankroids annahm.

Auch die Entstehung der Krebszellen aus Knochenkörperchen glaubte Schujsky[4]) bei einem Kankroid der Schädelknochen nachgewiesen zu haben.

Die Entwicklung des Krebses aus den Sarkolemmkernen und Knorpelzellen spielte gegenüber dem Ursprung aus den Lymphgefäßendothelien keine große Rolle. Die Köster'sche Ansicht hatte weite Verbreitung

[1]) Wiener Zeitschrift, XXII, 1865, p. 57.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 543.
[3]) Zur Geschichte des Enchondroms, namentlich in bezug auf dessen hereditäres Vorkommen und sekundäre Verbreitung in inneren Organen durch Embolie. Virchow's Archiv, Bd. 35, 1866, S. 522.
[4]) Medicinsky Westnik, Nr. 4, 1869. (Grohe's Bericht, 1869, S. 195.)

gefunden. Den Blutgefäßen bei der Krebsentwicklung wurde allgemein keine große Bedeutung beigelegt.

Obwohl schon Virchow[1]), Rudolf Arndt[2]) und besonders auch O. Weber[3]) eine Gefäßwucherung durch Beteiligung der Wandelemente beim Epithelkrebs beschrieben hatten — (oft sieht man, sagt Weber, in den Kankroiden ein ganzes Gefäß mit deutlichen Epithelialzellen bekleidet, die aus den Kapillarkernen hervorgegangen sind) —, so war doch Carl Gussenbauer[4]) der erste Autor, der sich mit dieser Frage eingehender beschäftigte.

Gussenbauer war damals Billroth's Assistent und stellte sich mit seiner Ansicht in Gegensatz zu seinem Lehrer, der sich zu dieser Zeit, wie wir gesehen haben, schon zu der Epithelialtheorie bekannt hatte.

In einer Fußnote der Gussenbauer'schen Arbeit betont Billroth auch ausdrücklich, daß sich die Ansichten seines Schülers durchaus nicht mit den seinigen deckten. Nichtsdestoweniger empfiehlt er aber, die Gussenbauer'schen Untersuchungen nachzuprüfen.

Gussenbauer machte seine Studien an einem primären Oesophaguskrebs, von dem ein dicker Bindegewebsstrang zu einer sekundär erkrankten Bronchialdrüse führte. In der Umgebung der krebsig erkrankten Stellen fand er zunächst kleine Rundzellen mit großem Kern und glänzenden Kernkörperchen, die er für „Jugendformen" der großen polymorphen Krebszellen hielt, und die er mit einer in der Furchung begriffenen Eizelle verglich!

Sein Hauptaugenmerk richtete er aber auf die „thrombosierten Blutgefäße", und zwar handelte es sich, nach Gussenbauer's Angabe, um ältere und nicht postmortal entstandene Thrombosen. Die, die Kapillarwandungen zusammensetzenden Zellen erleiden eine Veränderung, ihr Protoplasma oder ihr Kern nehmen an Volumen zu. Die Kernkörperchen vermehren sich auf zwei bis drei; durch die Vermehrung findet auch eine Formveränderung der Kernkörperchen statt (biskuitförmig), es bilden sich auch Protoplasmafortsätze.

Nicht nur die Intima, noch vielmehr die Media und Adventitia in ihren zelligen Elementen, sind die Quelle einer Zellneubildung, deren Anordnung zu Gruppen aus konzentrisch geschichteten Zellen die Vorstufen jener Bildungen ausmachen, die mit dem Namen „Krebsalveolen" (Waldeyer's Krebskörper!) bezeichnet werden.

Die Entwicklung der Krebskörper führt Gussenbauer zurück auf die zelligen Elemente des Bindegewebes selbst, und zwar sowohl auf die verästigten Bindegewebskörper, als auf die, die Blutgefäßwandungen zusammensetzenden Zellen.

Die Lymphgefäßendothelwucherung ist bei der Krebsentwicklung, nach Gussenbauer, nur eine unbedeutende; auch wäre es sehr schwer zu entscheiden, ob man mikroskopisch eine Lymphkapillare vor sich habe.

Die Gussenbauer'schen Untersuchungen wurden nur von wenigen Autoren einer Nachprüfung unterzogen.

Vajda[5]) (Wien) z. B. kam auch zu dem Ergebnis, daß der Epithelial-

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 14, S. 51. (Reizung und Reizbarkeit.)

[2]) Cancroid der Pia mater. Ibidem, Bd. 51, 1870, S. 495.

[3]) Ibidem, Bd. 39, p. 84.

[4]) Ein Beitrag von der Verbreitung des Epithelialkrebses durch Lymphdrüsen. (Langenbeck's Archiv, Bd. 14, 1872, p. 561—621.)

[5]) Zentral-Blatt f. d. med. W., XI., 25, 1873.

krebs immer direkt von den Gefäßwandungen seinen Ursprung nähme; dieselbe Ansicht vertraten auch Steudener[1]) und einige andere Autoren.

Wir haben schon an einer anderen Stelle erörtert (vgl. S. 118), welche Rolle das Venensystem in der Krebspathologie als Entstehungsort der Neubildung spielte, wie besonders Velpeau, Andral und Carswell den venösen Ursprung des Karzinoms verteidigten. Bis zum Jahre 1842 hatte Puchelt[2]) alle in der Literatur vorhandenen Fälle von Krebs im Inneren von Venen zusammengestellt.

Dieses Problem, ob in den Venen selbst sich ein primärer Krebsherd bilden könne, beschäftigte auch die späteren Forscher zu der Zeit, als die Zellularpathologie die pathologische Anatomie beherrschte.

Wir finden aus dieser Zeit besonders erwähnenswert eine Abhandlung von Ernst Spaeth[3]) (aus der Liebermeister'schen Klinik), die dieses Problem behandelt. Es handelt sich um eine im Jahre 1862 gemachte Beobachtung eines Karzinoms im Inneren der Venen des Pfortadergebiets bei einer Frau, die zugleich an einem Pyloruskarzinom gelitten hatte.

Die Frage nun, welche Erkrankung die primäre und welche die sekundäre gewesen wäre, wird von Spaeth auf Grund der klinischen Erscheinungen dahin beantwortet, daß das Magenkarzinom die Primärerkrankung vorstelle, zumal da Magenkarzinome kaum sekundär vorkommen.

Wie aber der Venenkrebs zustande kommt, darüber gab es zu dieser Zeit drei Ansichten:

1. Kann ein Karzinom von außen in das Venenlumen hineinwuchern, unter Perforation der Venenwand; das Karzinom wuchert dann in dem Gefäß selbst weiter, nicht nur in der Richtung des Blutstroms, sondern auch in entgegengesetzter Richtung. Diese Anschauung vertraten besonders Broca[4]) und Sick[5]).
2. Die Gefäßwandungen der Venen selbst können durch Übergreifen eines Karzinoms krebsig degenerieren. Dieser Anschauung huldigten besonders Cruveilhier, Langenbeck[6]), Frerichs, Sick u. a.
3. Die Krebsmasse kann sich im Inneren der Venen selbst aus dem Blut bilden. Diese Theorie war wohl, wie wir schon erörtert haben, die älteste und wurde besonders von Carswell aufgestellt. Die Krebsmassen wären dann entweder abzuleiten von einer innerhalb des flüssigen Blutes erfolgenden, massenhaften Bildung von Krebszellen, oder von Thrombosen, die, anstatt in Bindegewebe überzugehen oder zu zerfallen, eine Umbildung in Krebsmasse erfahren, eine Theorie, die besonders Velpeau verfocht.

Spaeth kommt nun zu dem Ergebnis, daß, da er als erster Autor in der Neubildung im Inneren der Vene Stroma und blutführende Gefäße fand, die mit normalen, roten Blutkörperchen gefüllt waren, die Massen im Inneren der Venen des Pfortadersystems in organischem Zusammenhang mit Gebilden außerhalb des Venenrohres stehen müßten.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 42, p. 39.
[2]) Das Venensystem in seinen krankhaften Verhältnissen. 2. Aufl. Leipzig 1842, S. 293.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 35, 1866, S. 432. Daselbst auch die Literatur über Venenkrebse bis zum Jahre 1866. Vgl. auch S. 235.
[4]) Mém. de l'Acad. de Méd., T. XVI, 1852, p. 603.
[5]) Beiträge zur Lehre vom Venenkrebs. Tübingen 1862.
[6]) Schmidt's Jahrb., 1840, Bd. 25, S. 99.

Das Karzinom muß also von außen in das Venenlumen hineingewuchert sein.

Eine größere Bedeutung wurde jedoch von einigen Autoren den in den Blutgefäßen kreisenden, farblosen Blutkörperchen bei der Krebsentwicklung zugesprochen, — zumal, seitdem die Lehre von der Entzündung und der Rolle, die die farblosen Blutkörperchen bei diesem Prozeß spielen, durch die Arbeiten Waller's[1]) und Cohnheim's[2]) klargelegt wurden.

Wie wir schon vorhin erörtert haben, nahm man zur Zeit der Blastemtheorie eine Entstehung des Karzinoms in den Venen auch aus dem fließenden Blute an. Die Zellularpathologie verlangte jedoch den Nachweis, von welchen zelligen Elementen des Blutes die Krebszellen ihren Ursprung hätten.

A. Classen[3]) in Rostock war nun der erste Autor, der die Bedeutung der farblosen Blutkörperchen für die Karzinomentwicklung zu erforschen suchte.

Classen untersuchte mikroskopisch genau den ganzen, wegen eines Epithelialkarzinoms exstirpierten Bulbus, der in einer leicht angesäuerten Chlorpalladiumlösung gehärtet worden war. Dabei wandte Classen hauptsächlich seine Aufmerksamkeit dem Inhalt der Gefäße zu, der nach seiner Ansicht unverkennbar war durch die dunkle Randschicht weißer, und durch die zentrale Säule roter, zusammengeklebter Blutkörperchen. Die Wandungen größerer Skleralgefäße waren durchsetzt von kleinen Zellen, die auf einen seitlichen Druck, unter dem sie gestanden hatten, schließen ließen; die nächste Schicht der außen auf dem Gefäße liegenden Zellen war der Form nach ganz den weißen Blutkörperchen im Inneren gleich. In der Regel hatten beide Arten Zellen verhältnismäßig große Kerne, scharf begrenzt gegen die Zellsubstanz. Je mehr die rundlichen Zellen, die peripherisch das Gefäß umlagerten, von diesem entfernt waren, desto größer erschienen sie im allgemeinen und wurden Krebszellen ähnlicher!

Die weißen Blutkörperchen drückten in Masse gegen die Gefäßwand, besonders an den Erweiterungsstellen der Gefäße.

Classen kommt nun bei seinen Untersuchungen zu folgendem Ergebnis:

1. Daß dem Umsichgreifen eines Karzinoms reichliche Entwicklung von Blutgefäßen in der Nachbargehaft voraufgeht;
2. daß von den Blutgefäßen aus die Entwicklung der Krebszellen ihren Anfang nimmt;
3. daß das weitere Schicksal der Zellen wesentlich von den Bedingungen, welchen sie von seiten ihrer Umgebung ausgesetzt sind, abhängt, also nicht, oder doch nur unwesentlich, von ihrer elterlichen Abstammung;
4. daß die destruierende Wirkung des Karzinoms zunächst darin begründet ist, daß die Zellen durch Wachstum oder Anschwellung die Gewebe auseinandersprengen, gerade, wie man mit aufquellenden Erbsen einen Schädel sprengt.

Classen will nun die Beobachtung „des kontinuierlichen Übergangs" von den kleinen Rundzellen im Bindegewebe bis zu den vorgeschrittenen Formen des Epithelialkrebses gemacht haben, wie schon vor ihm C. O.

[1]) Philosoph. Magaz., 1846, Bd. 29, p. 271.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 40, p. 1 und Bd. 45, p. 333.
[3]) Über ein Cancroid der Cornea und Sclera, ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Carcinome. (Virchow's Archiv, Bd. 50, 1870, S. 56—79.)

Weber u. a. Das Waldeyer'sche Reagens für Erkennung der Epithelialzellen, — der Verhornungsprozeß, — hat nur für spätere Stadien Geltung, aber nicht für die früheren Stadien.

Auch Klebs[1]) sah Übergänge von einfach lymphoiden Zellen zu epithelialen beim Lippenkankroid. Dabei beobachtete er aber immer eine scharfe Grenzlinie zwischen Bindegewebs- und Epithelialwucherung, und gerade auf diese Grenzlinie legte Waldeyer außerordentliches Gewicht. Jedoch wird diese Linie, wie Waldeyer selbst in seiner ersten Arbeit zugab, in späteren Stadien der Geschwulst unterbrochen, und dann ist es eben, nach Classen, unmöglich, ferner die Bindegewebs- von der Epithelialwucherung zu trennen.

Classen beruft sich auf die Beobachtung von Schüppel[2]), welcher in der Milz alle Übergänge von lymphkörperartigen Zellen in Krebszellen beobachtete. Classen ist nun der Meinung, daß alle Zellen, in Form lymphoider Körperchen, aus den Gefäßen ausgetreten seien. „Jedenfalls", sagt er, „fiel es bemerkenswert auf, daß die kleinsten, d. h. jüngsten Zellen, wesentlich massenhaft dicht um die Gefäße angehäuft waren, namentlich in der Sklerotika, woselbst begreiflicherweise die dicht verfilzte, unnachgiebige Faserung ihrem Weiterrücken hindernd entgegentrat, während in der Cornea das Wandern der Zellen viel leichter vorwärts gehen konnte. „Da ich nun", sagt er weiter, „auch im Inneren der Gefäße so abnorm viele weiße Blutkörperchen fand, die genau mit den Lymphkörperchen draußen übereinstimmten, zumal da beide durch verhältnismäßig deutliche, große Kerne ausgezeichnet waren, so liegt eine Identifizierung beider jedenfalls sehr nahe."

Zu Köster's Theorie stellt sich Classen nicht in Gegensatz, da Köster auch unmittelbar am Karzinom Blutgefäße gesehen hat, die voll weißer Blutkörperchen steckten, andererseits will Classen in der Cornea, in der normalerweise keine Lymphgefäße vorhanden sind, ganz junge Krebszellen beobachtet haben.

Die Entstehung des Primärherdes stellt sich Classen nun folgendermaßen vor:

Auf einem, schon lange Zeit bestehenden, hyperämischen Boden entstehen massenhaft kleine Rundzellen, die höchstwahrscheinlich aus dem Gefäße ausgetreten sind, sie folgen zuerst den Blutgefäßen, lockern dann aber haufenweise die Maschen des Bindegewebsstromas, indem sie zu epithelialen Formen anwachsen. Zugleich vermehrt und verdickt sich die darüber liegende Decke nebst ihren drüsigen Fortsätzen durch Zellen, die mit jenen Rundzellen wohl auch einen gemeinschaftlichen Ursprung haben müssen und an geeigneter, nachgiebiger Stelle die Grenzschicht des Bindegewebes durchbrechen. Der Prozeß setzt sich fort durch kontinuierliche Neubildung von Blutgefäßen nebst sehr geringer Bindegewebsbildung, aber fortgesetzter Auffaserung des Mutterbodens, dessen Reste oft papillären Wucherungen gleichen.

Weshalb aber die Zellen nicht resorbiert oder weggespült werden, sondern auf ihrer langsamen Wanderung Zeit bekommen, zu großen, epithelialen Formen anzuwachsen, ist, nach Classen, noch unaufgeklärt. Ob die Atherose der Arterien oder die Verlangsamung des Blutdruckes daran schuld seien, auch darüber wissen wir, nach Classen, noch nichts.

---

[1]) Virch. Arch., Bd. 38/1867, S. 202.
[2]) Zur Lehre von der Histogenese des Leberkrebses. Archiv d. Heilkunde, IX, 4.

Die farblosen Blutkörperchen, oder auch Wanderzellen[1]) genannt, wurden auch von anderen Autoren zu dieser Zeit, besonders von dem Grazer Physiologen Alexander Rollett[2]), der sie ebenfalls als „amöboide" Zellen bezeichnete, als außerordentlich wichtige Faktoren bei der Krebsbildung angesehen. Diese Zellen sind, nach Rollett, die „universalen Keimzellen", aus deren Teilung oder Sprossung sämtliche Körpergewebe entstehen können.

Wir haben schon vorhin geschildert (S. 234), mit welchen Schwierigkeiten die Anhänger der Epithelialtheorie zu kämpfen hatten, um die „Metastasen" dieser Theorie anzupassen.

Waldeyer hatte eine epitheliale Einwanderung auf embolischem Wege angenommen und behauptet, daß die Epithelzelle aus sich selbst heraus den sekundären Knoten erzeuge.

Demgegenüber sprachen jedoch die Anhänger der Bindegewebstheorie der Epithelzelle eine solche Kraft ab.

Virchow[3]) hatte behauptet, daß die Metastasen nicht aus dem ausgestreuten Zellenseminium oder aus den versetzten Zellen entstehen, sondern die Gewebe erkranken an Ort und Stelle, und aus ihnen erst entwickeln sich durch örtliche Wucherungen die sog. Metastasen.

Klebs[4]) war kein Anhänger der Virchow'schen Lehre, daß an einer beliebigen Stelle aus Bindegewebszellen Epithelzellen hervorgehen können.

Die erste Anlage des Epithelkrebses ist, nach Klebs, im Thiersch-schen Sinne vom Epithel herzuleiten. Klebs hält diese Ansicht für so gesichert, „daß ich", sagt er, „falls eine solche Geschwulst an einem epithelfreien Ort primär vorkommen sollte, eher die Existenz eines verirrten Epithelkeims präsumieren würde".

Die Schwierigkeiten für die Epithelialtheorie beginnen, nach Klebs, erst in der weiteren Entwicklung und Ausbreitung der Neubildung.

Thiersch hatte diesen Punkt nicht weiter berührt, höchstwahrscheinlich, weil Thiersch, nach Klebs, nur schwächerer Vergrößerungen sich bediente, bei denen manche Bildung schärfer abgegrenzt erscheint, als sie es in der Tat ist.

Billroth hatte die, die eigentlichen epithelialen Geschwulstmassen umgebenden Bindegewebswucherungen in die Kategorie einfacher, sekundärer Proliferationsprozesse verwiesen.

Klebs unterscheidet zwei Arten der lokalen Verbreitung in der Kontinuität beim Epitheliom, von denen die eine vollständig übereinstimmt mit der embryonalen Wucherung epithelialer Gebilde, nämlich Bildung von Epithelzapfen, die in die Nachbarteile eindringen können, — während die andere allein der pathologischen Entwicklung angehört und in einer Umwandlung andersartiger Elemente in epitheliale besteht, — also eine epitheliale Infektion darstellt. Er unterscheidet deshalb die

[1]) Die Bezeichnung „Wanderzellen" rührt übrigens von Biesiadecki her (Wiener akad. Sitzungsber. der mathem.-naturwissensch. Klasse, Bd. 56, Abt. II). Vgl. auch die Habilitationsschrift von Ernst Neumann: Disquisitiones nonnullae de histogenesi carcinomatis institutae. Regimont. 1869.

[2]) Über Elementarteile und Gewebe und deren Untersuchung. Graz 1871. p. 111. In einer früheren Abhandlung (Seltene Beobachtungen an einer Krebskranken. Wiener med. Wochenschr., 1862, Nr. 23/24) hatte derselbe Autor nur das zirkulierende Blut allgemein als Keimstätte, besonders des Venenkrebses, angesehen.

[3]) Geschwülste, Bd. I, S. 55.

[4]) Damals Professor in Bern. Bemerkungen über Larynxgeschwülste. Virchow's Archiv, Bd. 38, 1867, S. 202.

einfachen (selten vorkommenden), kankroiden Epitheliome und die „infektiösen Epitheliome".

Diese Infektionstheorie wurde weiter ausgebaut, besonders von W. Müller[1]) und R. Maier[2]).

Allgemein nahmen diese Autoren, ebenso wie Klebs, an, daß unter Umständen die erste Neubildung von Krebszellen aus den präexistierenden Epithelzellen hervorgehen könne; solange es dabei einfach bleibe, werde noch kein eigentlicher Krebs produziert, die Geschwulst bleibt dann auf dem Standpunkt eines einfachen, drüsigen oder papillären Epithelioms stehen.

Kommt nun noch ein zweites Moment, die sog. „epitheliale Infektion" hinzu, dann entwickle sich erst die maligne Neubildung. Der Prozeß besteht darin, daß ein bisher noch „unbekanntes Virus", welches in den Körper eingedrungen ist, die aus den Bindegewebs- oder Wander- oder lymphoiden Zellen in der Umgebung der Neubildung neu sich entwickelnden Zellen zu epithelialen umbildet, ganz gleich den aus den präexistierenden Epithelien hervorgegangenen.

Müller besonders verglich dieses hypothetische Virus, das solch eine Eigenschaft besitzen sollte, mit einem „Spermatozoid", welches ein Ovulum zur Wucherung veranlaßt, nur daß es beim Karzinom Beziehungen zu den zelligen Elementen der Bindesubstanz, beim Epitheliom zu den epithelialen Gebilden habe!

Dieser Theorie kam eine Beobachtung von N. Friedreich[3]) zu statten, der bei einem Fötus von einer krebskranken Mutter krebsige Metastasen beobachtete. Die Mutter, welche sechs Tage nach der Geburt eines lebenden Kindes gestorben war, hatte ein Carcinoma hepatis mit sekundären Knoten in der Bauchhöhle, in der Struma und am Kniegelenk, und genau dieselben Organe waren auch beim Fötus erkrankt. Da nun die Lungen des Fötus von Metastasen frei waren, so konnte die Affektion des Fötus nur durch Kreisen des infektiösen Stoffes im Blute, ähnlich wie bei der Syphilis, hervorgerufen werden.

Auch Classen[4]), dessen Theorie wir oben schon erörtert haben, hält die Epithelialzelle allein, nicht für das Gefährliche. „Warum", fragt er, „entschließen sich diese normalen Bestandteile unseres Körpers plötzlich, regellos sich zu vermehren und ihre Umgebung in entzündliche Reaktion zu versetzen?"

Nur durch eine Infektion, im Sinne von Virchow, ist ein solcher Prozeß möglich.

Die „wandernden Zellen" sind, nach Classen, gemäß seiner Theorie, die Träger dieser Keimstoffe, und sekundär entsteht der Krebs durch den Reiz, welcher von jenen infizierenden Stoffen auf die normalen Gewebe ausgeübt wird, nicht durch eine rein parasitische Vermehrung jener wandernden Zellen.

Nach Classen hängt die Bildung von sekundären Knoten von zwei Faktoren ab:

1. Von dem reizenden Keimstoff, welcher vom primären Herd geliefert wird;
2. von der Natur der normalen Gewebe, welche durch diesen Reiz zu abnormaler Produktion veranlaßt werden sollen.

---

[1]) Jenaische Zeitschr., Bd. 6, S. 461.
[2]) Lehrbuch der allgem. pathologischen Anatomie. Leipzig 1871.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 36, 1866, p. 465.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 76.

Ein „Transport von Zellen" findet nicht statt, es muß eine Disposition zur Erkrankung vorhanden sein. Als Beweis für seine Behauptung beruft sich Classen auf die Tatsache, daß bei Operateuren, deren Hände von Krebsjauche infiziert werden, wohl eine Lymphangitis, aber nie ein Karzinom entstehe.

Das Verhältnis der Epithelialtheorie zu der Endothel- und der epithelialen Infektionstheorie.

Waldeyer's weitere Forschungen zur Stütze der Epithelialtheorie.

Alle die eben erörterten Theorien waren geeignet, die Epithelialtheorie zu erschüttern. Allein Waldeyer, der unermüdliche und konsequenteste Verfechter der von Thiersch, Billroth und ihm selbst aufgestellten Lehre[1]), suchte in zwei bedeutsamen Arbeiten[2]) alle die Einwände, die gegen die Epithelialtheorie erhoben wurden, zu entkräften und seine Lehre durch weitere Beweismittel zu stützen.

Waldeyer hatte, wie wir gesehen haben, durch eigene Untersuchungen nicht nur die Entstehung des Hautkrebses aus den Epithelien der Haut nachgewiesen, sondern auch für eine ganze Zahl anderer Organe den epithelialen Ursprung des Karzinoms nachweisen können.

Für den Leberkrebs hatte Naunyn (vgl. S. 233) den epithelialen Ursprung nachgewiesen, obwohl Fetzer[3]) behauptete, daß auch die Leberzellen in Karzinomzellen sich umwandeln könnten.

In der Zwischenzeit aber mehrten sich die Beobachtungen und Mitteilungen einer ganzen Reihe von Autoren, die den epithelialen Ursprung aller Krebse im Sinne von Thiersch-Waldeyer bestätigten.

So konnte, wie Waldeyer in seiner oben zuerst genannten Arbeit mitteilte, den Nachweis für den epithelialen Ursprung des primären Hodenkrebses Birch-Hirschfeld[4]) erbringen, für Hautkrebse Demonchy[5]) und Leontowitsch[6]), für das Karzinom der Konjunktiva J. Hirschberg[7]), für die Schilddrüse und andere Organe W. Müller[8]). für die Karzinome von Brustdrüsen. Nieren, Rektum und Uterus O. Sachs[9]) (Schüler Waldeyer's), für die Haut des Frosches Eberth[10]), für die karzinomatöse Degeneration einer teratoiden Geschwulst Czerny[11]), für das Gallertkarzinom der Brustdrüse Doutrelepont[12]), für den Urachus C. E. E. Hoffmann[13]). für die Konjunktiva außerdem H. Berthold[14])

[1]) Vgl. S. 233.

[2]) Die Entwicklung der Carcinome, Virchow's Archiv, Bd. 55, 1872, S. 67—165 und „Über den Krebs", Volkmann's Sammlung, 1873, Nr. 33 (nicht, wie Behla angibt, 1872). Die Arbeit ist von Waldeyer allerdings schon im Jahre 1871 geschrieben worden.

[3]) Beitrag zur Histologie des Leberkrebses. I.-D. Tübingen 1868.

[4]) Archiv der Heilkunde, IX, 6, S. 537.

[5]) L'épithélioma pavimenteux. Thèse de Paris, 1867.

[6]) Zur Lehre von der Entstehung der Epithelialkrebse. Zentr.-Bl. für die med. Wissensch., 1869, Nr. 13.

[7]) Melanocarcinoma polyp. praecorneale. Virchow's Archiv, Bd. 51. 1870.

[8]) Jenaische Zeitschr. f. Medizin u. Naturwissensch., Bd. 6, 1870, S. 456.

[9]) Die Entwicklung der Carcinome. I.-D. Breslau 1869.

[10]) Unters. z. normalen u. pathol. Anatomie d. Froschhaut. Leipzig 1869.

[11]) Langenbeck's Archiv, Bd. X, 1869.

[12]) Langenbeck's Archiv, Bd. XII, p. 551.

[13]) Archiv der Heilkunde, Bd. XI, 1870, S. 373.

[14]) Archiv für Ophthalm., 1869, II, p. 149.

und Manfredi[1]), für das Kolloidkarzinom des Magens Stradomsky[2]) usw.

Zunächst suchte Waldeyer die radikalen Gegner seiner Theorie zu widerlegen.

Zu diesem Zwecke greift er zuerst auf die Keimblättertheorie zurück, auf der sich ja bekanntlich die Epithelialtheorie aufbaute.

Remak hatte, wie wir gesehen haben (vgl. S. 221), drei Keimblätter scharf getrennt, während späterhin His nur zweierlei Keimanlagen unterschied, den Archiblast, dessen Elemente er auf die Eizelle, und den Parablast, dessen Ursprung er auf den weißen Dotter zurückführte.

Vom Archiblast stammen, nach His, alle Körpergewebe, mit Ausnahme des Blutes, der Gefäße und der Bindesubstanzen.

Waldeyer erkennt jedoch diese scharfe Trennung nicht an. „Wir können gegenwärtig nur sagen", erklärt Waldeyer, „daß, sobald die erste Differenzierung der Furchungszellen und ihre Trennung in die blattförmigen Keimanlagen vollzogen ist, von da ab keine einzige genetische Vermischung der verschiedenen Zellenformen und Zellarten mehr geschieht, und die Zellen einer bestimmten Art mit einer wunderbaren Zähigkeit den bei der ersten Differenzierung der Embryonalanlagen erhaltenen Charakter vererben und bewahren."

„Es ist das", sagt Waldeyer, „ein Fundamentalsatz unserer modernen Histologie, der bis jetzt noch durch kein einziges, entgegenstehen des, sicher beobachtetes Faktum erschüttert worden ist.

Durch die Forschungen von Goette[3]) und van Bambeke[4]) wurde die Remak-His'sche Keimblätterlehre modifiziert. Das erste und dritte Keimblatt gehören nahe zusammen; das Darmdrüsenblatt entwickelt sich durch einen Umschlag des oberen Keimblattes kontinuierlich aus diesem letzteren. Die Abkömmlinge beider Blätter können, nach Waldeyer, demnach als gleichwertige, epitheliale Bildungen angesehen werden. Aber trotzdem tritt im späteren Leben, wenn die Zellen einmal zu bestimmten Typen ausgeprägt sind, keine Vermischung der einzelnen Zellenformen ein, d. h. man sieht niemals Pflasterepithel da auftreten, wo als typische Form Zylinderepithel liegt, und umgekehrt.

In den Keimblättern stecken die „Primitivkeime" oder „Primitivgewebe", von denen Waldeyer vier große Gruppen unterscheidet, nämlich Epithelien-, Nerven-, Muskel- und Bindesubstanzgewebe.

Waldeyer sucht nun die Biologie der Epithelzelle, die er in seiner ersten Arbeit aus dem Jahre 1867 nur kurz gestreift hatte (vgl. S. 233), genauer zu charakterisieren.

Abgesehen von den scharf ausgeprägten Formen, ist, nach Waldeyer, eine der charakteristischsten Eigenschaften der Epithelialzellen die, daß sie stets nur nebeneinander gelagert erscheinen, sich aber niemals miteinander verbinden, so daß eine Zelle mit der anderen durch einen Protoplasmafortsatz organisch verwüchse, im Gegensatz zu den Zellen der drei übrigen Primitivgewebe.

Die Epithelialzellen können wohl, wie die Stachel- und Riffzellen, mit ihren Fortsätzen wie die Bürsten ineinandergreifen, aber nie organisch verwachsen. Die Endothelien der Gefäße und der serösen Häute

[1]) Rivista clin. de Bologna, IX, 2, p. 35.
[2]) Grohe's Bericht für 1868.
[3]) Zentral-Bl. f. d. mediz. W., 1869, S. 404.
[4]) Développement du pélobate brun. Mém. couronnés de l'Acad. belg., 1868.

können aber bei Reizzuständen auswachsen und durch fibrilläre Fortsätze miteinander verschmelzen. Ferner führen echte Epithelien, im Gegensatz zu dem Bindegewebe, niemals Blut und Lymphgefäße, — haben auch keine Interzellularsubstanz, auf welchen Umstand Waldeyer zuerst die Aufmerksamkeit lenkte, als ein praktisches Unterscheidungsmittel bindegewebiger und epithelialer Elemente.

Die von den Epithelien gelieferten Zwischensubstanzen stellen sich, nach Waldeyer, sämtlich als „Basalausscheidungen" oder „Kittsubstanzen" („criment" Ranvier) dar.

Die Epithelien metamorphosieren zu Horn-, Kolloid- und Schleimsubstanz, — Umwandlungen, die bei den übrigen Körpergeweben auch nicht vorkommen.

Gegen die Entstehung der Krebszellen aus den Bindegewebskörperchen oder aus den Wanderzellen spricht, nach Waldeyer, auch noch eine Eigenschaft der Epithelzellen, die man bis dahin nur den Bindesubstanzzellen zugesprochen hatte, d. h. die Fortpflanzung durch kontinuierliche Vermehrung, sei es auf dem Wege der endogenen Zellenzeugung. der Sprossung oder Teilung.

Hatte man doch bis dahin nicht nur die Entstehung aller Neubildungen, sondern auch die des Eiters auf die Bindegewebszellen zurückgeführt[1]).

Eine bedeutende Erschütterung erhielt diese Theorie durch die Waller-Cohnheim'sche Emigrationslehre und, wie so häufig, verfiel man nun in das andere Extrem, nicht nur fast alle normalen Gewebe, sondern auch alle pathologischen Neubildungen von den farblosen Blutkörperchen herzuleiten.

Eine wichtige Stütze aber für die Behauptung, daß junge Epithelien nur aus präexistierenden Epithelien entstehen, bildete die Beobachtung des Regenerationsprozesses der Epithelien. Nicht nur durch die Untersuchungen Waldeyer's, sondern auch einer ganzen Reihe anderer Autoren, wie z. B. von Eberth und Wadsworth[2]), Heiberg[3]), Heller[4]), F. A. Hoffmann[5]), Lott[6]) u. a., ist festgestellt worden, daß die Regeneration von Epithelien immer nur vom Rande aus, von stehengebliebenen Epithelien durch Teilung oder Sprossung stattfindet! Auch die zu dieser Zeit schon bekannten Reverdin'schen Pfropfungen stützten die Waldeyer'sche Ansicht.

Gegen die Classen'sche Theorie, — Entstehung der Krebszellen aus farblosen Blutkörperchen, — führt Waldeyer die Beobachtung von v. Bisiadecki[7]) an, der zwischen den Epithelzellen der äußeren Haut oft viele Wanderkörperchen gesehen hatte. Auch Waldeyer untersuchte daraufhin alle Karzinome und hat diese Tatsache bestätigen können, —

[1]) Vgl. P. Sick (damals Assistent der Tübinger Klinik, später Arzt in Stuttgart): Zur Entwicklungsgeschichte von Krebs, Eiter und Sarkom. Virchow's Archiv, Bd. 31, p. 465. Sick gibt an, eine Entwicklung von Eiter aus Krebszellen beobachtet zu haben.

[2]) Die Regeneration des Hornhautepithels. Virchow's Archiv, Bd. 51, p. 361.

[3]) Über die Neubildung des Hornhautepithels. Stricker's Studien, Heft II, 1870.

[4]) Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Entzündung. Habilitationsschrift. Erlangen 1869.

[5]) Epithelneubildung auf der Cornea. Virchow's Archiv, Bd. 51, p. 373.

[6]) Über den feineren Bau und die Regeneration der Epithelien. Zentr.-Bl., 1871, Nr. 37.

[7]) Wiener akad. Sitz.-Berichte der mathem.-naturw. Klasse, Bd. 56, Abt. II. Vgl. auch S. 218, Anm. 1.

niemals aber hat er sich von dem Übergang dieser Wanderkörperchen in Epithelzellen überzeugen können; beide Zellformen waren stets auf das deutlichste voneinander getrennt.

Infolge des Reizes, den die karzinomatösen Körper auf das vaskularisierte Stroma ausüben, wandern die farblosen Blutkörperchen, wie bei der Entzündung, aus und finden sich auch inmitten der Krebszellen; kleine Rundzellen, die den farblosen Blutkörperchen ähnlich sehen, beobachtet man immer in der Nähe der krebsig erkrankten Partien; dadurch wird der Anschein erweckt, als ob die Krebszelle selbst sich aus den amöboiden Körperchen entwickelte.

Aber die Wanderzellen wandern überall hin und sind leicht von den Krebszellen zu unterscheiden.

Dann bemühte sich Waldeyer, die Köster'sche Theorie, — Entstehung der Krebszellen aus den Endothelien der Lympgefäße — zu widerlegen.

Niemals ist es Waldeyer gelungen, bei Anwendung der Köster-schen Methode Bilder zu erhalten, welche zugunsten der Köster'schen Theorie gesprochen hätten.

Waldeyer sah vielmehr in der unmittelbaren Nähe von Krebskörpern ganz unversehrte Lymphgefäße mit schön ausgeprägtem Endothel.

Die Krebsmasse verhielt sich zu den Lymphräumen mehr wie eine „Injektionsmasse", die sich von den Wandungen leicht ablösen ließ, wobei die die Wandungen auskleidenden Endothelien vollständig intakt geblieben waren.

Vielleicht ist Köster, nach Waldeyer, bei seinen Untersuchungen dadurch irregeführt worden, daß epitheliale Krebszellen schon sehr früh in die Lymphgefäße hineingeraten und in denselben weiter wuchern. Die Lymphbahnen sehen wie mit Krebssaft injiziert aus! Bei der Behandlung solcher injizierten Gefäße mit Silberlösung kann man dann leicht glauben, daß die innerhalb der Lymphbahnen gelegenen Krebszellen zu den Endothelzellen in näherer Beziehung ständen.

Aber auch abgesehen von diesen Täuschungen, denen man bei den mikroskopischen Untersuchungen oft ausgesetzt ist, bietet die lymphatische Entstehung des Krebses noch eine Menge anderer Schwierigkeiten.

„Wie kommt es denn", fragt Waldeyer, daß jedes Karzinom einer Schleimhaut oder der äußeren Haut immer von der Region des Epithels ausgeht? Weshalb nehmen alle Karzinome von Organen ihren Ursprung, welche echtes Epithel führen, während doch z. B. die Lymphbahnen im Diaphragma, in den serösen Häuten usw. genau ebenso entwickelt sind wie in den ersteren? Wie kommt es, daß kein unbestrittener, durchaus sicherer Fall von primärem Krebs der Milz, der Lymphdrüsen, der Knochen oder Muskeln existiert? Warum sind ferner die Krebszapfen der Karzinome der äußeren Haut Plattenepithelnester, warum führen die Krebse der Nieren Zellen, welche den Harnkanälchenepithelien täuschend ähnlich sehen, warum die vom Darmrohr ausgehenden Karzinome Zylinderzellen? Wie erklärt es sich endlich, daß, wenn ein Hornkörperkrebs nach der Leber metastasiert, er dort wieder mit Plattenepithelzellen auftritt, während ein vom Magen dahin verschleppter Krebs Zylinderzellen aufweist?

Die Antworten auf alle diese Fragen ergeben sich ungezwungen nur aus der Epithelialtheorie.

Eine Nachprüfung der Köster'schen Untersuchungen hatte auch zu

dieser Zeit William H. Carmalt[1]) (New York), ein Mitarbeiter Waldeyer's, vorgenommen.

Carmalt schüttelte dünne Schnitte von ganz frisch exstirpierten Karzinomen in einer ½ %igen Silbernitratlösung aus, um zu sehen, ob etwa an den Wandungen der ausgeschüttelten Krebsröhren und Alveolen sich noch ein unverändertes Endothel nachweisen lasse oder nicht. Bei dieser Methode fallen die Krebszellen aus ihren Alveolen heraus, und die Silberlösung kann unmittelbar auf die Wandungen der letzteren einwirken.

Dabei sah nun Carmalt stets ein vollständig normales Endothelsilberbild auf den Wänden der Hohlräume, und die Endothelien waren in keiner Weise verändert.

Der Köster'schen Arbeit ist, nach Waldeyer, nur das Verdienst zuzuerkennen, daß durch dieselbe auf die schon so früh beginnende Überwucherung der Krebsmassen in die Lymphwege die Aufmerksamkeit gelenkt wurde. Waldeyer kann diese Tatsache nur bestätigen. Er fand um die Drüsenazini herum schalenförmige Räume, welche als Lymphräume angesprochen werden müssen, so daß sogar mit einer gewissen Notwendigkeit die exzessiv wuchernden Epithelien in die Lymphbahnen übergehen müssen, und Waldeyer glaubt sogar, daß man erst dann von einer krebsigen Epithelgeschwulst sprechen kann, wenn die Epithelien in die Lymphbahnen überwuchern.

Die Classen'sche und die Köster'sche Theorie glaubte Waldeyer durch diese theoretischen und experimentellen Untersuchungen widerlegt zu haben.

Schwieriger gestaltete sich auch jetzt noch die schon so oft erörterte Frage, wie durch die Epitheltheorie die Metastasenfrage zu erklären wäre.

Die Anhänger der Infektionstheorie gingen den hier vorliegenden Schwierigkeiten allerdings aus dem Wege durch den Satz: „Der Charakter der Epithelien des Standortes bestimmt die Form der jedesmal sich entwickelnden Krebszellen, die dann ihren einmal erworbenen Charakter bei allen Metastasen beibehalten."

Allein, Waldeyer kann das hypothetisch angenommene Virus nicht anerkennen. „Was für ein Agens ist das infizierende Virus? Woher stammt es?", fragt Waldeyer. Auch kann man sich nicht vorstellen, wie dieses Virus auf die Form der sich neu entwickelnden Zellen Einfluß haben sollte. Wie soll man denn die epitheliale Infektion bei dem primären Krebs der Knochen und der Milz, die doch von den Anhängern dieser Theorie anerkannt werden, sich erklären?

Die Friedreich'sche Beobachtung (S. 249) ist, nach Waldeyer, nicht maßgebend, da über den Befund der Plazenta nichts mitgeteilt worden ist.

Aber schwerer als alle theoretischen Bedenken spricht gegen die Infektionstheorie, nach Waldeyer, daß man tatsächlich keine schlagende Beobachtung von Entwicklung eines Karzinoms aus Wanderzellen oder gar fixen Bindegewebszellen anführen kann, eine Tatsache, die durch die verfeinerten Untersuchungen immer mehr bekräftigt wurde.

Sollten aber trotzdem genaue Beobachtungen vorliegen, daß auch vom Endothel resp. Bindegewebe aus krebsartige Tumoren sich entwickeln

[1]) Bemerkungen zur Lehre von der Entwicklung der Carcinome, nebst Beobachtungen über die spontane Bewegungsfähigkeit von Geschwulstzellen. Virchow's Archiv, Bd. 55, 1872, S. 481.

können, so müßte man sie von den Krebsen trennen und eine besondere Gruppe aufstellen, und Waldeyer schlägt für derartige Tumoren, wie sie z. B. Pagenstecher (vgl. S. 242) beschrieben hat, den Namen „Lymphangioma medullare seu cellulare“ vor.

Die Metastasen hatte Waldeyer, wie wir oben erörtert haben, durch embolische Vorgänge zu erklären versucht, und durch neue Tatsachen sucht Waldeyer nunmehr diese Behauptungen zu stützen.

Die sekundären Krebse stellen sich stets als kleinere oder größere, wohlabgegrenzte Tumoren dar und beweisen, nach Waldeyer, schon durch diesen Umstand, daß sie sich nicht aus dem Gewebe ihres Standortes entwickeln, sondern von überpflanzten Partikeln abstammen, die sich wie fremdartige, parasitäre Massen verhalten und ihr eigenes Wachstum haben; die Epithelien des Standortes nehmen nie an der Entwicklung teil.

Das Einzige, was sich neu entwickelt, ist, abgesehen vom Epithel, ein „kleinzelliges Granulationsgewebe“ um den Sekundärknoten herum; die feste Anhaftung der Sekundärknoten erklärt sich, nach Waldeyer, aus der Epitheltheorie. Zahlreiche Zapfen, die in die Tiefe gehen, vereinigen die Geschwulst mit ihrer Unterlage, wie mit Stiften.

Als sehr beweisend für diese Überpflanzung von Partikelchen, glaubt Waldeyer zwei Beobachtungen von J. Reineke[1]) anführen zu müssen, bei denen es sich um Krebsimpfung in Punktionskanälen handelte*).

Für die Überpflanzung und weitere Ausbreitung der Krebsknoten wurde von Waldeyer auch noch eine Charaktereigenschaft der Epithelzelle herangezogen, die bis dahin noch wenig gekannt und beobachtet worden war, — nämlich die spontane Bewegungsfähigkeit der Karzinomzelle.

Die erste Beobachtung in dieser Beziehung stammt, soweit ich die Literatur übersehen kann, von Fr. A. Hoffmann[2]), der eine träge Bewegung der Epithelien beobachten konnte, die aber nicht ausreicht, um längere Strecken zurückzulegen. Dann sah Heller, wie er in seiner oben zitierten Habilitationsschrift[3]) mitteilt, Bewegungen der Epithelzellen der Froschzunge auf dem Wärmtisch und eine Teilung von Kernkörperchen und Kernen.

Salomon Stricker[4]) machte dann darauf aufmerksam, daß derartige amöboide Bewegungen der Zellenteilung voraufzugehen pflegen.

Waldeyer ist es jedoch nie gelungen, auf dem Wärmtisch bei frisch exstirpierten Karzinomen die Teilungsvorgänge von Epithelzellen direkt zu beobachten, dagegen konnte er (Virch. Arch. Bd. 55, S. 83) in zwei Fällen an den großen, epithelialen Zellen der Krebszylinder bei Brustdrüsenkrebsen, eine Zeitlang nach der Exstirpation, langsame und träge Formveränderungen konstatieren. Er untersuchte diese Zellen in dem bei der Exstirpation aufgefangenen und erwärmt gehaltenen Blute und glaubte beobachten zu können, daß die großen, epithelialen Zellen unter

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 51, 1870, S. 391.

*) Schon Récamier, l. c. S. 105 (Fall 38), hat an durch Blutegel hervorgerufenen Bißstellen bei Krebskranken eine Neuentwicklung von Karzinom beobachtet (vgl. auch Bd. III_2, S. 288).

[2]) Über Kontraktilitätsvorgänge im vorderen Epithel der Froschcornea. I.-D. Berlin 1868. (Nicht von Grawitz, wie Hansemann [Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. IV/1906, S. 571] annimmt.)

[3]) Vgl. S. 252.

[4]) Studien aus dem Institut für experimentelle Pathologie zu Wien, I, S. 1 (1870).

diesen Verhältnissen nicht so scharf konturiert aussehen, wie im abgestorbenen Zustand, vielmehr haben die jüngeren unter ihnen, die man an ihrem klaren, ganz durchscheinenden Protoplasma erkennt, unregelmäßige Figuren und zeigen Fortsätze, deren Form sich langsam ändert.

Genauer studierte diesen Vorgang Carmalt[1], indem er folgende Methode anwandte:

Bei der Exstirpation wurde gleich zu Anfang etwas Blut aufgefangen und in einem Reagensglase zur Gerinnung gebracht, — die austretenden Serumtropfen wurden als Zusatzflüssigkeit benutzt.

Kleine, mit dem erwärmten Messer von der auf Körpertemperatur erhaltenen Geschwulst abgeschabte Partikelchen wurden auf dem Stricker'schen erwärmbaren Objekttische bei 40—42° C, untersucht.

Dabei konnte nun Carmalt die spontane Bewegung der zelligen Geschwulstelemente deutlich beobachten; eine Verwechslung mit farblosen Blutkörperchen, die man auch oft in lebhafter Bewegung sehen konnte, war dabei, nach Carmalt, vollständig ausgeschlossen.

Die Bewegung war ähnlich der der amöboiden Körperchen, indem die Geschwulstzellen nach und nach verschiedene Formen annehmen und kurze Fortsätze aussenden. Die Bewegungen der Epithelien sind viel träger als die der farblosen Blutzellen. Jedoch konnte Carmalt diese Bewegung nur bei vereinzelt liegenden Exemplaren, nie aber innerhalb eines großen Zellenhaufens beobachten.

Amöboide Bewegungen der Kernkörperchen der Epithelzellen beobachtete auch einige Zeit später Eimer[2].

Die Methode von Carmalt zur Beobachtung der amöboiden Bewegungen der Krebszellen hat sich jedoch späterhin als unzweckmäßig erwiesen, deshalb haben Frederick M. Hanes und Robert R. Lambert[3]) zum Studium dieses Vorganges sich der von R. E. Harrison[4]) angegebenen Methode bedient. (Als Kulturmedium wird die koagulierbare Lymphe des dorsalen Lymphsackes des Frosches benutzt, um embryonale Froschgewebe im hängenden Tropfen zu beobachten.)

Hanes und Lambert entnahmen Blut aus einer Arterie oder Vene, welches in eine eisgekühlte paraffinierte Glasröhre hineingelassen und zentrifugiert wurde. Das abgesetzte, klare Plasma wurde dann in eine andere, ebenfalls eisgekühlte, paraffinierte Röhre hineingegossen.

Das Untersuchungsobjekt, ½—1 mm dünne Stückchen von Mäusekarzinomen und Rattensarkomen, wurde hierauf in ein auf ein Deckglas gebrachtes Plasmatröpfchen eingebettet, dann luftdicht auf den Objektträger gebracht und in den Brutschrank bei 37° C gestellt.

Nach 6—18 Stunden fängt das Gewebsstückchen an zu wachsen und die Zellen beginnen auszuwandern. Bei diesem Vorgang zeigt es sich nun, daß die Sarkomzellen einzeln, oder in lockeren Ketten auswandern und sich zuletzt regellos im Fibrinmaschenwerk des koagulierten Plasmas zerstreut vorfinden.

Die Karzinomzellen hingegen verbleiben in kürzeren und längeren, zusammenhängenden Reihen.

Die Zellverbände sind oft einreihig, und die Grenzen der einzelnen Zellen sind sehr undeutlich.

Über die neueren experimentellen Untersuchungen in bezug auf das Wachstum der Krebszellen in einem Kulturmedium, besonders über die Forschungen von Rhoda Erdmann (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 20/1923, S. 322; Med. Klinik, 1923, Nr. 30) werden wir noch an einer anderen Stelle berichten. (Vgl. auch Bd. II, Kap. Biologische Ätiologie, S. 3ff.)

An einem weit größeren Material (203 Fälle von Krebs), als ihm bis zum Jahre 1867 zur Verfügung stand, suchte nun Waldeyer durch

[1]) l. c. S. 254, p. 487. (Aus der Fischer'schen Klinik in Breslau.)

[2]) Archiv für mikroskopische Anatomie, 1875, p. 325.

[3]) Amöboide Bewegungen von Krebszellen als ein Faktor des invasiven und metastatischen Wachstums maligner Geschwülste. (Virch. Arch., Bd. 209/1912, S. 12.)

[4]) Journ. experim. Zool., 1910, Bd. IX, S. 787.

genauere mikroskopische Untersuchung seine Theorie zu erhärten und seine früheren Mitteilungen zu ergänzen.

Waldeyer untersuchte zunächst Hautkrebse aller Art. Nach Waldeyer sind Kankroide, Epitheliome, Epithelialkrebs und Karzinom, wie wir oben gesehen haben, identische Begriffe. Auch das Lebert'sche „Ulcus rodens" rechnet Waldeyer zu den flachen Hautkrebsen. Der Lupus ist wesentlich eine Granulationsneubildung, bei der die Epithelwucherung nur etwas Akzidentelles darstellt, aber nicht selten sind Waldeyer bei Lupusknoten Stellen begegnet, wo das Rete Malpighi in höchst üppiger Wucherung begriffen war, — ja, wo sehr unregelmäßig geformte, verdächtig aussehende, große Auswüchse der Retezapfen weit in das lupöse Granulationsgewebe eingebettet waren; selbst kleine Epithelinseln fehlten nicht.

Waldeyer betrachtet deshalb den Lupus als eine verbindende Brücke zum „Carcinoma granulosum superficiale".

Wie Thiersch, unterscheidet auch Waldeyer tiefe und flache Hautkrebse. Woher dieses verschiedene Wachstum kommt, ist ihm unbekannt.

Nur beim Ulcus rodens findet man eine sehr starke Entwicklung kleiner Granulationszellen in dem bindegewebigen Substrat des Krebses, z. B. in der Kutis, wodurch vielleicht die wuchernden Epithelien teils verhindert werden in die Tiefe zu dringen, teils mit den Granulationszellen ulzerativ abgestoßen werden.

Waldeyer hatte als eine besondere Form des Hautkarzinoms, das Hornkörperkarzinom — Carcinoma keratoides — aufgestellt, das sich hauptsächlich durch die von Lebert als „Globes épidermiques"[1]) bezeichnete Bildung größerer oder kleinerer, glänzender Kugeln auszeichnet. Über die Entstehungsweise dieser Gebilde wußte man bisher nichts.

Waldeyer beobachtete jedoch an geeigneten Präparaten, daß sie „Analoga der Hornschicht der Epidermis" darstellen. Bei einem Lippenkarzinom sah er von der Epidermis aus einen großen Krebskörper in die Tiefe ragen, der an seinem Ende fingerförmig verzweigt war. Bei einem solchen, von der Epidermis in die Kutis eindringenden Zapfen entsprachen die peripherischen Teile dem Rete Malpighi.

Das Zentrum des Zapfens geht direkt in die Hornschicht über; es liegen hier dieselben Verhältnisse, wie etwa bei einer Talgdrüse vor, und dementsprechend sieht man auch das Zentrum des Krebskörpers von allen Seiten mit einer einen kleinen Spalt umgebenden Hornschicht ausgekleidet, welche allen Verzweigungen folgt. Dadurch wird es auch verständlich, warum die Hornkörper stets im Zentrum der Krebskörper sich bilden: sie repräsentieren stets den der Hornschicht entsprechenden Teil des Krebskörpers. Späterhin allerdings geht bei den meisten Krebskörpern durch über- und zwischenwucherndes Bindegewebe der Zusammenhang mit der Epidermis verloren.

Diese „konzentrischen Hornkörper" bilden also einen wichtigen Beweis für die Herkunft der Krebskörper von der Epidermis.

Auch von anderen epidermoidalen Teilen der Kutis, z. B. von den Haarbälgen, konnte Waldeyer, ebenso wie schon frühere Beobachter, wie z. B. Führer[2]), die Entstehung von Krebskörpern beobachten. Auch Carmalt[3]) konnte diese Beobachtungen an drei Präparaten aus der Bres-

[1]) Vgl. S. 136. [2]) Vgl. S. 203.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 55, 1872, S. 481.

lauer chirurgischen Klinik bestätigen; — an einem Nasen-, Lid- und Wangenhautkrebs konnte er den Zusammenhang der Krebskörper mit erweiterten, vielfach veränderten und gewunden verlaufenden Haarfollikeln nachweisen, die Vergrößerung des Haarbalgs durch Vermehrung der äußeren Epithelzellenschichten bildet den Beginn des Prozesses.

Ebenso beobachtete Waldeyer eine Entwicklung von Karzinomen, die von Talg- und Schweißdrüsen ihren Ausgang nahmen.

Den gleichen Entwicklungsgang wie die Hautkarzinome nehmen nun auch die meisten vom Uterus, Vagina, Zunge, Zahnfleisch, Pharynx, Larynx, Ösophagus ausgehenden Karzinome.

Die Entwicklung der Krebszellen geht also, nach Waldeyer, stets von den präexistierenden, echten Epithelien des Organismus aus, während das Stroma auf die bindegewebigen Bestandteile zurückzuführen ist. Dabei versteht Waldeyer unter Epithelien alle Zellen, welche aus dem oberen oder unteren Keimblatte (Horn- und Darmdrüsenblatt Remak's) oder aus den von Waldeyer als Keimepithel benannten Gebilden, aus denen sich die Epithelien des Urogenitaltraktus entwickeln, entstehen.

Der Beginn der Krebsentwicklung ist, nach Waldeyer, folgender:

Ein Bezirk von Epithelien des Rete Malpighi oder von Drüsenazinis beginnt durch Teilung sich zu vermehren und in das umgebende Bindegewebsstroma hineinzuwachsen. Dieser Vorgang kann sich auf verschiedene Art abspielen:

Von der papillentragenden Oberfläche senken sich lange Epithelzapfen in die interpapillären Räume des Papillarkörpers nach abwärts in das subepitheliale Bindegewebe hinein und beginnen dort in unregelmäßiger und schrankenloser Weise zu wachsen.

Bei den schlauch- oder traubenförmigen Drüsen vermehren sich zunächst die Epithelien. Die Drüsen vergrößern sich, verlieren ihr Lumen, und die Epithelien wuchern in das umgebende Bindegewebe auf dem Wege der Blut- und Lymphgefäße, die Bindegewebsbündel auseinanderdrängend. Aus den gewucherten Epithelzellen entstehen die „Krebskörper", also hängen sie, nach Waldeyer, mit den präexistierenden Epithelien zusammen.

Das weitere Wachstum des Krebses geschieht nun aus sich selbst heraus! Von jedem einmal gebildeten Krebszapfen kann eine neue Wucherung ausgehen, so daß jeder frisch entstandene Krebsherd später aus sich selbst weiter zu wachsen imstande ist. Dieser Vorgang ist von einer enormen Wichtigkeit für die Krebspathologie; denn dadurch wird das schnelle Wachstum und die Selbständigkeit des kleinsten Herdes, der dann wie ein Parasit wirkt, erklärt. Greift z. B., nach Waldeyer, ein Hautkrebs auf die Mundschleimhaut über, so wuchern die Epithelien des Mundes nicht, sondern werden verdrängt und degenerieren.

Wir müssen hier noch einmal die Wichtigkeit dieser Lehre betonen, im Gegensatze zu den bisherigen Anschauungen, daß das Wachstum des Krebses dadurch zustande käme, daß das Körpergewebe zu Krebsgewebe sich umwandle.

Charakteristisch für die Krebskörper ist die Vermehrung der Krebszellen durch zahlreiche Seitensprossen, mehrfache Kerne oder bisknitförmig umschnürte Kerne. Das Stroma bildet sich, wie wir schon oben (S. 233) gesehen haben, nach Waldeyer, aus dem vorhandenen Binde-

gewebe, zum Teil infolge des Reizes als Neubildung durch Ansammlung von Granulationszellen.

Ein zweites, großes Entwicklungsgebiet krebsiger Tumoren geht von den mit Zylinderepithel bekleideten Organen aus; hierher gehören die Karzinome des Magens, Darmtraktus und besonders die des Rektums.

Andere Zylinderkrebse hatte Waldeyer keine Gelegenheit zu untersuchen.

Einzelne Untersuchungen auf diesem Gebiete sind von Waldeyer's Schüler O. Sachs[1]) in seiner Doktordissertation, die über ein Gallertkarzinom handelt, gemacht worden. Waldeyer nimmt auf diese Untersuchung Bezug, die ergeben hat, daß überall an der Krebsgrenze, sowohl eine beträchtliche Vergrößerung der Epithelzellen in den Lieberkühn'schen Drüsen, als auch eine Verlängerung der blinden Enden derselben stattgefunden hat. Die Muscularis mucosae zeigte sich an vielen Stellen durchbrochen, die Epithelzapfen ragten an den Durchbruchsstellen in die Submukosa hinein; man sah nirgends um dieselben eine Membrana propria, und an mehreren Orten konnte man deutlich verfolgen, wie ein Epithelhaufen, der nach oben noch mit einer Drüse zusammenhing, nach abwärts direkt in ein rosenkranzförmiges Lymphgefäß einmündete.

Eine dritte Gruppe, die Waldeyer untersuchte, waren die Karzinome, die ihren Ursprung von azinösen Drüsen nehmen (59 Mammakarzinome, 4 Karzinome der Speicheldrüsen, 1 Karzinom des Pankreas).

Waldeyer macht bei den Brustkrebsen auf die massenhafte Neubildung von jungem Bindegewebe infolge einer interstitiellen, kleinzelligen Wucherung aufmerksam, auf die er schon in seiner ersten Arbeit die Aufmerksamkeit gelenkt hatte, und die er für einen untergeordneten Prozeß ansieht. Auch die Eiterung, die man öfters antrifft, ist, nach Waldeyer, ein interstitieller Prozeß, und nicht, wie Sick (vgl. S. 252, Anm.) behauptet, eine Entwicklung aus Krebszellen.

Auch bei den Parotiskrebsen und den Krebsen der Speicheldrüsen konnte Waldeyer den Ausgangspunkt von den Drüsenalveolen nachweisen.

Die vierte Gruppe von Krebsen, — Leber- und Nierenkrebse, — hatte Waldeyer jetzt auch Gelegenheit zu untersuchen und konnte dabei nur Naunyn's Befund bestätigen (vgl. S. 233).

Ebenso konnte Waldeyer bei den Karzinomen der Eierstöcke und des Hodens den epithelialen Ausgangspunkt nachweisen; ein echtes Hirnkarzinom hatte Waldeyer keine Gelegenheit gehabt zu untersuchen. Echte Epithelien sind im Hirn und Rückenmark nur als epitheliale Auskleidungen der Ventrikel und Überzüge des sie deckenden und in sie hineinragenden Gefäßplexus vorhanden. Ob von diesen Epithelien Karzinome ausgehen, läßt Waldeyer dahingestellt.

Auch das Wachstum aller dieser eben genannten Karzinome geht vom Deck- oder Drüsenepithel in die Tiefe. Ebenfalls nehmen diejenigen Karzinome, welche vom Rete Malpighi ausgehen, einen parenchymatösen Charakter an. Nach Waldeyer kann nun jede epitheliale Neubildung karzinomatös werden. Aus jeder Warze, die doch auch eine epitheliale Neubildung ist, kann ein Karzinom entstehen, wenn die interpapillären Zapfen des Rete über das Niveau des Papillarkörpers der Haut sich in die Tiefe vorstrecken und sich dort weiter entwickeln.

Schon Virchow[2]) hatte bekanntlich auf den Unterschied zwischen

[1]) O. Sachs: Die Entwicklung der Karzinome. I.-D. Breslau 1869.
[2]) Über Cancroide usw. Würzburger Verh., Bd. I, 1850, S. 106.

einer einfachen Papillargeschwulst und dem Krebs aufmerksam gemacht. Bei letzterem bilden sich, nach der Virchow'schen Theorie, auch in der Tiefe aus Bindegewebskörperchen epitheliale Zellen, bei ersterer nur oberflächlich. Virchow behauptete also, daß ein Übergang einer einfachen Papillargeschwulst in ein Karzinom nicht stattfindet, sondern daß etwas ganz Neues, — eine heterologe Produktion, — stattfinde, — nämlich die Entwicklung epithelialer Zellen aus Bindegewebskörperchen.

Waldeyer hingegen verteidigt den Übergang eines Papilloms in ein Karzinom. Er hatte z. B. Gelegenheit, ein Eierstockskystom zu untersuchen, bei dem ein Teil schon krebsig geworden war.

Den Krebsen der nicht epithelialen Organe widmete Waldeyer ganz besondere Aufmerksamkeit, da gerade auf diesen Punkt die Gegner der Epithelialtheorie als Gegenbeweis für die ganze Theorie hinwiesen.

Waldeyer will jedoch unter vielen hundert Neubildungen, die von solchen Organen (Knochen, Muskeln, Fett, Lymphdrüsen, Herz, Blut- und Lymphgefäßen, Milz und serösen Häuten) ausgingen, kein einziges, primäres Karzinom beobachtet haben.

Wenn doch einmal bei diesen Organen ein primärer Krebs sich entwickeln sollte, was Waldeyer gar nicht bestreitet, so kann dieser Vorgang nur durch die schon erwähnte Hypothese von den „verirrten Keimen" erklärt werden.

Waldeyer glaubte seine Theorie durch diese umfangreichen und genauen Untersuchungen so gestützt und gefestigt zu haben, daß er seine Definition des Karzinoms als eine „atypische, epitheliale Neubildung, die durch eine schrankenlose, unregelmäßige Epithelneubildung sich auszeichnet, und bei der jede geordnete Formation der neuentstandenen Epithelien vermißt wird", — in jeder Beziehung aufrecht erhielt.

Waldeyer ist auch für die Beibehaltung der Bezeichnung „Karzinom" und nicht „Epitheliom", weil dieser Name zu allgemein ist und nur eine epitheliale Geschwulst bedeutet, und deren gibt es außer dem Karzinom viele.

Einzelne charakteristische Vorgänge beim Krebswachstum suchte Waldeyer nun noch genauer zu erforschen.

Wir haben schon vorhin erörtert (S. 236), daß durch die Metamorphose der beiden wichtigsten Krebsbestandteile, — nämlich des Stromas und der Krebskörper, — verschiedene Varietäten des Krebses entstehen. Das Stroma trägt die Gefäße. Sind diese sehr zahlreich entwickelt, dann entsteht der „Blutschwamm", Fungus haematodes, den Waldeyer zu den Sarkomen rechnet.

Ist das Stroma sehr reichlich entwickelt, dann entsteht das „Carcinoma fibros. s. Scirrhus"; überwiegen die Krebskörper, dann entsteht der „Markschwamm" (Carcinoma medullare!).

Sind Stroma und Krebskörper in gleichem Grad entwickelt, dann bildet sich das „Carcinoma simplex".

Alle Stromabestandteile, welche nicht zur Bindesubstanz gehören, atrophieren, nach Waldeyer, schnell, oder gehen durch körnigen, fettigen und schleimigen Zerfall zugrunde. An ihre Stelle tritt das mit Rundzellen infiltrierte Bindegewebsstroma.

Die Bindegewebszellen des Stromas können fettig degenerieren, vereitern und verjauchen; dadurch entstehen dann die kraterförmigen und stinkenden Geschwüre. Die Krebskörper verhalten sich dabei, nach den Untersuchungen Waldeyer's, passiv.

Auch die Krebskörper erleiden Metamorphosen.

Der seltene Vorgang, daß das Stroma narbig schrumpft und zu einer fast vollständigen Verödung, der eingeschlossenen Krebskörper führt stellt, nach Waldeyer, bei dieser Art von Karzinom, — die als „Carcinoma atrophicans Cruveilhier", wie wir gesehen haben, schon lange bekannt war, eine Art von Spontanheilung vor, auf die schon Virchow[1]) in seiner ersten Krebsarbeit hingewiesen hatte.

Aber Waldeyer ist in dieser Beziehung Pessimist; denn im Zentrum der Geschwulst tritt wohl eine Heilung ein, aber an der Peripherie wuchert der Tumor weiter.

Die verschiedenen Metamorphosen, die die Krebskörper erleiden können, haben wir schon an einer anderen Stelle (vgl. S. 153ff.), bei Besprechung der Blastemtheorie, erörtert. Auch diese Prozesse suchte nun Waldeyer auf Grund seiner Theorie näher zu ergründen, wie weit sie für den Krebs charakteristisch sind.

Die Verhornung der Krebskörper, die zu der Bezeichnung „Carcinoma keratoides" führte, hat, nach Waldeyer, für Krebs nichts Charakteristisches, da diese Metamorphose auch bei den Epidermiszellen alter Geschwüre, besonders am Rande, beobachtet wird. Die fettige Degeneration der Krebszellen gab bekanntlich Veranlassung zu der Aufstellung des „Carcinoma reticulare". — Die braune Pigmentierung beim „Carcinoma melanot. alveolare" und die Krebse mit Sandkörnern (Carcinoma arenaceum Ackermann) gaben, ihres seltenen Vorkommens wegen, weiter keine Veranlassung, vom zellularpathologischen Standpunkt aus genauere Untersuchungen vorzunehmen.

Wichtiger und charakteristischer ist die Kolloidentartung der Krebskörper, die, wie wir gesehen haben, von jeher den Krebsforschern Schwierigkeit bereitet hatte.

Das „Carcinoma alveolare gelatinos." (Otto, Laënnec), das „Siphonoma" und das „Zylindroma", das wir noch an einer anderen Stelle erörtern werden, gehören, nach Waldeyer, zu dieser Gruppe.

Statt der Krebskörper findet man, nach Waldeyer, gequollene Massen, wie Sagokörner. Chemisch ist die Substanz dem Schleim des Standortes verwandt.

Woher sie stammt, weiß Waldeyer allerdings auch nicht anzugeben; er glaubt, die Kolloidentartung auf eine direkte Umwandlung des Protoplasmas der Krebszellen zurückführen zu können, wobei die Kerne aber am längsten erhalten bleiben.

Aber das Kolloid als ein Sekretionsprodukt der Krebszellen aufzufassen (vgl. S. 240), ist, nach Waldeyer, ganz unbegründet, da man häufig auf Krebszellen stößt, deren peripherische Teile bereits stark aufgequollen sind und eine gewisse Transparenz zeigen, während ein zentraler Rest des Protoplasmas mit dem Kerne noch unverändert erscheint.

Eine andere Form des Krebses bietet oft für die Diagnose große Schwierigkeiten, insofern als der Tumor zum großen Teil aus Granulationsgewebe besteht, während die Basis erst die Krebskörper enthält. Dieser Tumor, das sog. „Carcinoma villosum s. papillare" (Zottenkrebs, Blumenkohlgewächs), hatte auch schon in früheren Zeiten zu vielen Erörterungen Veranlassung gegeben (vgl. S. 181).

Schon Gerlach hatte behauptet, daß sich zuerst die Zotten bilden, und daß dann erst die krebsige Ablagerung erfolgt. Er hatte, wie wir

[1]) Virchow's Archiv, Bd. I, S. 192.

gesehen haben, diesem Tumor eine Mittelstellung zwischen gut- und bösartiger Geschwulst gegeben.

Auch Waldeyer mußte dieser Geschwulst seine Aufmerksamkeit widmen. Er fand, daß die Papillen (Larynx, Pharynx, Port. vag.) zuerst über das Normale wachsen, es besteht eine beträchtliche Vaskularisation und Granulation. Zwischen und über den langen, zottigen Bildungen liegen enorme Epithelmassen aufgespeichert; die oberflächlichen werden oft abgestoßen, an der Basis aber wachsen die Krebskörper weiter.

Ebenso untersuchte Waldeyer den früher für die Diagnose so wichtig gehaltenen Krebssaft (vgl. S. 108), dessen diagnostische Bedeutung Waldeyer nicht unterschätzte. Dieser Saft besteht, nach Waldeyer, aus Krebszellen und einer geringen Menge dem Blutserum vergleichbaren Flüssigkeit, in welcher die Krebszellen suspendiert werden. Die Flüssigkeit fehlt oft, und der Krebssaft entleert sich auf Druck in Form komedoähnlicher Pfröpfe.

Waldeyer teilte die Geschwülste in zwei große Gruppen ein:

1. In bindegewebige (desmoide) Tumoren,
2. in epitheliale Tumoren.

Zu den ersteren rechnete er die Fibrome, Melanome, Myxome, Enchondrome, Odontome, Gliome, Psammome und Sarkome.

Die epithelialen Tumoren teilte Waldeyer ein:

A. in superfizielle Epitheliome (dem Typus der Deckepithelien entsprechend),
   1. flaches, einfaches Epitheliom (Schwiele),
   2. Klavus,
   3. Epithelioma diffusum superficiale (Ichthyosis),
   4. Epithelioma papillare (Cornu cutaneum, Warzen).

B. Tiefliegende oder parenchymatöse Epitheliome, nach der Struktur sezernierender Drüsen gebaut.

Die epithelialen Massen sind in die Tiefe eines vaskularisierten Bindegewebes eingebettet, welches die Epithelhaufen allseitig umhüllt.

1. Trichoma (Naevi pilosi),
2. Adenoma (sudoriparum, sebaceum, hepaticum, renale usw.),
3. Struma (pituitaria, thyreoidalis, renalis usw.),
4. Kystoma.

Alle die eben aufgezählten, epithelialen Tumoren sind nach dem Typus von normalem Gewebe gebaut (die Epithelmassen bilden neue Haarbälge, oder gleichmäßige azinöse Körper, oder Drüsen).

Anders aber verhält sich die fünfte Gruppe der parenchymatösen Epitheliome, zu der Waldeyer das Karzinom rechnet. Hier handelt es sich, wie wir schon oben auseinandergesetzt haben, nach Waldeyer, um eine atypische, epitheliale Neubildung.

Dann geht Waldeyer noch kurz auf den Unterschied zwischen Sarkom und Karzinom ein.

Das Sarkom definierte er als eine atypische, schrankenlose Bindegewebsneubildung.

Das Sarkom ist mehr umschrieben, das Karzinom infiltriert. Anatomisch weist das Sarkom eine einfache, histoide Zusammensetzung auf, beim Karzinom hingegen finden wir ein wirkliches Strukturverhältnis. Nur das von Billroth beschriebene „Sarcoma alveolare“ zeigt einen dem Karzinom ähnlichen Bau. Aber beim Karzinom verhalten sich Gerüst

und Krebszellen, wie die Balken und Mauersteine eines Fachwerks, während beim Sarcoma alveolare die Zellen innerhalb der alveolären Haufen untereinander durch Fortsätze vielfach verwebt sind. Zwischen dem Gerüst und dem Inhalt besteht eine Homogenität.

Auch klinisch unterscheidet sich das Sarkom vom Karzinom durch das schnelle Wachstum, den großen Umfang und durch die lokalen Rezidive, das Sarkom hält sich mehr an die Blutbahnen, während das Karzinom mehr auf lymphatischem Wege sich ausbreitet.

Schließlich sucht Waldeyer auch noch die Malignität der Karzinome durch die Epitheltheorie zu erklären. Die Malignität äußert sich bekanntlich,

1. in der lokalen Zerstörung,
2. in Rezidiven,
3. in Metastasen,
4. in der Kachexie.

Die lokalen Zerstörungen geschehen durch degenerative Prozesse; da die Epithelzellen vergängliche Gebilde sind, so zerfallen, z. B. die Drüsenzellen, zur Bildung von Sekreten.

Die Rezidive entstehen infolge frühzeitiger Erkrankung der Lymphbahnen. Bei der Operation werden Epithelzellen wieder in die frische Wunde hineingebracht.

Die Epithelzellen verhalten sich, nach Waldeyer, wie selbständige Parasiten; überall, wo Epithelzellen einen günstigen Boden finden und vaskularisierte Gewebe als Substrat antreffen, können sie sich ansiedeln und ihre Sonderexistenz weiterführen.

Die Metastasen finden, wie wir schon erörtert haben, nach Waldeyer, nur auf embolischem Wege statt, indem keimfähige, junge Zellen durch die abführenden Gefäße verschleppt werden.

Genauere Untersuchungen über diese Ansichten Waldeyer's hat B. Schillert[1]) gemacht.

Die Kachexie führt Waldeyer auf die Resorption von Detritusmassen zurück.

Das Aussehen kann oft noch ein gutes sein, trotzdem der Patient bereits an Karzinom erkrankt ist, und Waldeyer beruft sich in dieser Beziehung auf die Beobachtungen von H. Klotz[2]).

Die Waldeyer'sche Theorie hat, wie wir gesehen haben, versucht, die Entstehung des Karzinoms vom histogenetischen Standpunkte aus zu erforschen.

Die exakten Untersuchungen Waldeyer's und seine klare Darstellung der Verhältnisse haben nicht verfehlt, auf alle Krebsforscher einen tiefen und nachhaltigen Eindruck zu machen; nichtsdestoweniger fand die Epitheltheorie doch nicht bei allen Autoren ungeteilten Beifall. Auch hier, wie bei allen bisher erörterten Theorien, finden wir Anhänger und Gegner. Es fehlte noch ein „Etwas", was trotz aller Bemühungen Waldeyer's, nicht gefunden worden ist.

Bevor wir jedoch in unserer Erörterung weiter gehen, müssen wir hier noch kurz einige Tumoren erwähnen, die man um diese Zeit von den Karzinomen zu trennen sich bemühte, und deren Klassifikation in dem System der Geschwülste auf Schwierigkeiten stieß.

---

[1]) Über die Bedingungen der Metastasenbildung und über infektiöse Lipome. I.-D. Breslau 1870.

[2]) Über Mastitis carcinomatosa gravidar. et lactantium. I.-D. Halle 1869.

Die Stellung des Adenoma, Zylindroma und Molluscum contagiosum in der Onkologie, vom zellularpathologischen Standpunkte.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung schon erörtert, wie man bis zu Laënnec's Zeiten fast jeden Mammatumor für krebsiger Natur hielt. Erst Bayle und Cayol (vgl. S. 96) betonten, daß außer dem Karzinom in der Mamma auch gutartige Tumoren vorkommen, die aus Zysten, Corps fibreux usw. bestehen.

Astley Cooper (vgl. S. 89) nahm dann eine scharfe Trennung der chronischen Mammatumoren von den Carcinomen vor[1]).

In Frankreich wurden die Arbeiten Cooper's jedoch erst später bekannt[2]), und Velpeau[3]) verstand unter „Tumeurs adénoides" eine Reihe nichtkrebsiger Tumoren der Mamma, die er als Zysten, Abszesse usw. genauer beschrieb, wobei er zugleich behauptete, daß ein gutartiger Tumor nie in einen bösartigen übergehen könne.

Lebert (vgl. auch S. 196) hatte das Adenom der Mamma als „Hypertrophie glandulaire" vom Karzinom geschieden, während Broca zu den Adenomen auch die chronischen Tumoren der Mamma (Cooper's), die fibrinösen Tumoren (Velpeau's) und die Fibrome (Cruveilhier's) rechnete.

Spätere französische Autoren, wie z. B. Labbé und P. Coyne[4]), zählten auch das Zystosarkom (Müller's) zu den Adenomen, d. h. zu den gutartigen Geschwülsten der Mamma, während Cornil und Ranvier[5]) nur solche Geschwülste als Adenome ansahen, welche aus wirklich neugebildetem Drüsengewebe bestehen.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, ausführlicher die Stellung des Adenoms in der Onkologie zu erörtern; nur insoweit, als es für die vorliegende Frage von Wichtigkeit ist, zu entscheiden, ob die Waldeyer'sche Ansicht von der epithelialen Entstehung der Karzinome richtig ist, müssen wir auch diesen Tumor in den Bereich unserer Betrachtung ziehen.

Billroth, der, wie wir gesehen haben, zuerst ein eifriger Anhänger der Bindegewebstheorie war, später aber zu der Epithelialtheorie sich bekannte, suchte auch die Stellung des Adenoms zu dem Epithelialkrebs näher zu erforschen[6]).

Nach Billroth ist das Adenom eine sehr seltene Geschwulstform, und er behauptet, daß die von den französischen Autoren unter diesem Namen beschriebenen Geschwülste mit Sarkomen der Mamma verwechselt worden seien.

Früher glaubte Billroth, daß bei der primären Entwicklung von Mammakarzinomen die Drüsengebilde selbst immer schon sehr frühzeitig zugrunde gehen, indem er den Unterschied der histogenetischen Entstehung des Adenoms und Karzinoms darin zu finden glaubte, daß bei ersterem das Bindegewebe sich passiv verhält, während bei Krebs eine aktive Bindegewebswucherung stattfindet. Dann aber gestand er doch zu, daß

[1]) Vgl. auch die Absonderung nichtkrebsiger Mammatumoren bei Severinus. S. 40.

[2]) Durch die Übersetzung der Cooper'schen Schriften von Richelot und Chassaignac. Paris 1837. (Oeuvres chirurgic. complètes.)

[3]) Dict. de Méd., 1839, T. XIX, p. 76.

[4]) Traité des tumeurs bénignes du sein. Paris 1876.

[5]) Manuel d'histologie pathologique, Bd. 1, p. 29.

[6]) Aphorismen über Adenom und Epithelialkrebs. (Langenbeck's Archiv, 1866. Bd. 7, S. 860.)

die von ihm[1]) als „pseudoazinöse Zellenzylinder" geschilderten Bildungen von den Drüsenzellen ausgehen.

Ursprünglich bediente sich Billroth bei der mikroskopischen Untersuchung der Präparate der Holzessigmethode, später aber der Karmin-imbibitionsmethode.

Erst im Jahre 1866 konnte Billroth bei einer 24jährigen Patientin ein wahres Brustadenom untersuchen. An den Grenzen des exstirpierten Tumors waren die Drüsentrauben normal, nach dem Zentrum hin fortschreitend, zeigte sich die Erkrankung teils in einer Dilatation sämtlicher Azini einer Drüsentraube, teils in dem Auswachsen von fötalen Drüsenkanälen in dem Zwischenbindegewebe; letzteres war unverändert, doch narbig fest.

Auch den von E. Wagner, — der, wie wir noch sehen werden, ein Anhänger der Bindegewebstheorie war, — beschriebenen Zylinderepithelkrebs, der, nach Wagner, aus Bindegewebe entsteht, hielt Billroth für eine Drüsenwucherung.

Billroth sucht nun den Unterschied von Adenom und Karzinom auf Grund der Epithelialtheorie histogenetisch zu erforschen und kommt dabei zu folgendem Ergebnis:

Ein Adenom entsteht, je näher die Neubildung dem normalen Typus bleibt, und je mehr sie sich in den Schranken einfacher Hyperplasie hält.

Ein Drüsenkrebs bildet sich, je weiter die Neubildung vom normalen Typus abweicht, dadurch, daß die proliferierenden Drüsenwucherungen immer unförmlicher werden, besonders wenn sich die epitheliale Richtung der Zellen ganz verliert bei Schwund des interstitiellen Bindegewebes.

Wie Waldeyer die Entstehung des Adenoms erklärt, das, ebenso wie das Karzinom, aus einer Wucherung epithelialer Gebilde hervorgeht, und weshalb in dem einen Falle eine gutartige, in dem anderen Falle aber eine bösartige Neubildung sich bildet, haben wir schon oben erörtert.

Wir werden im Laufe dieser Abhandlung noch wiederholt Gelegenheit haben, die Beziehungen des Adenoms zum Karzinom zu erörtern. Wir wollen an dieser Stelle nur noch die neueren Anschauungen über diese Verhältnisse auf Grund der Untersuchungen von Johannes Orth auseinandersetzen.

Für Orth[2]) sind epitheliale Geschwülste nicht solche, deren Zellen epithelähnlich sind, sondern nur solche, deren Zellen epithelähnlich sind und auch von Epithelien herstammen.

Im Virchow'schen Sinne teilt Orth vom histologisch-histogenetischen Standpunkte aus die Epithelialgeschwülste folgendermaßen ein:

Epitheliome, bei denen die epithelialen Zellen das Wesentliche bilden. Orth unterscheidet nun gutartige Epitheliome, d. h. solche, die nicht über das Gebiet der normalen Epithelien hinauswachsen und infolgedessen homöotop sind, und bösartige, d. h. solche, die das Gebiet überschreiten, in die Tiefe vordringen und deshalb als heterotope Neubildungen bezeichnet werden müssen.

Zu den gutartigen Epitheliomen gehören nun, nach Orth, auch die Adenome, die sich durch die drüsenartige Anordnung der Epithelien auszeichnen. Orth bezeichnet sie auch als „adenomatöse Epitheliome".

[1]) Beiträge zur pathologischen Histologie. Tafel VI, Fig. 4 und 5.

[2]) Verhandl. des deutschen Komitees für Krebsforschung (17. 3. 1904). Vgl. auch Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 34.

Die bösartigen Epitheliome bezeichnet Orth als Krebse. Diese teilt er ein in solche, bei denen die Krebszellen eine typische Anordnung haben, und in solche, bei denen sich eine derartige Anordnung nicht findet. Die typische Anordnung ist entweder eine drüsenartige, dann haben wir das „Epithelioma malignum adenomatosum" s. „Adenoma malignum" vor uns, oder die Anordnung der Zellen entspricht dem geschichteten Plattenepithel der äußeren Haut, dann wird der Tumor als „Epithelioma epidermoidale" s. keratoides oder „Kankroid" bezeichnet.

Diesen Formen stehen andere, mit weniger charakteristischen, polymorphen Krebszellen gegenüber, von deutlicher alveolarer Struktur. Diese Tumorform bezeichnet Orth als „Epithelioma malignum atypicum" s. „Cancer". Orth bringt also das Adenom in viel innigere Beziehung zu den Krebsen, als es bisher der Fall war. Denn die Stufenleiter der Krebsformen sind nach Orth: Adenom — Kankroid — Cancer!

Zwischen Adenom und Epitheliom gibt es, nach Orth, keinen Unterschied. Adenom ist nur eine Form des Epithelioms.

Eine andere Geschwulst, die zuerst von Henle[1]) im Jahre 1844 unter der Bezeichnung „Siphonoma" nur kurz erwähnt worden war (vgl. S. 182), als ein Tumor, bestehend aus zylinderförmigen Balken, die mit einer feinkörnigen Masse ausgefüllt sind, gab zu lebhaften Erörterungen Veranlassung (vgl. auch S. 261).

Einige Zeit später teilte H. v. Meckel[2]) eine ähnliche Beobachtung mit, wo die Masse des Tumors fötalem Knorpel glich; er nannte deshalb diese Geschwulst „Schlauchknorpelgeschwulst".

Von französischen Autoren hat zuerst Robin[3]) einen derartigen Tumor beschrieben, bei dem er sog. „Corps oviformes" von 0,03—0,2 mm Größe und „hyaliner" Beschaffenheit fand, die übrigens Thiersch für niedere Organismen tierischen, resp. pflanzlichen Ursprungs hielt.

Eingehender beschäftigte sich mit dieser Geschwulst zuerst Billroth[4]). Bei einem von Busch operierten Tumor der Tränendrüse fand Billroth bei der mikroskopischen Untersuchung ein hyalines, gefäßhaltiges Balkenstroma mit kolbigen Auswüchsen und eine in die Interstitien dieses Balkengewebes eingelagerte Zellenmasse, welche meist zu größeren, zylindrischen Massen vereinigt war. — Auf Grund dieses Befundes nannte Billroth diese Geschwulst „Zylindroma".

Als auffälligste Elemente beobachtete Billroth glashelle und vollkommen strukturlose Blasen. Die Schläuche und kaktusartigen Vegetationen können sehr groß werden und entstehen durch Gemmifikation der Kugeln. Das Charakteristische dieser Neubildung besteht also, nach Billroth, darin, daß ein System aus Zellen zusammengesetzter Zylinder eingelagert ist in ein Balkennetz eigentümlich glasheller Zylinder mit kolbigen Auswüchsen, welche für die kleineren Abteilungen der Geschwulst die Stelle des feinsten Bindegewebsnetzes darstellen. Diese hyalinen Zylinder sind, nach Billroth, strukturloses Bindegewebe, das als Scheide die Gefäße umgibt und eine Art Stroma liefert.

Billroth identifizierte damals gleich diesen von ihm als „Zylin-

[1]) Zeitschr. f. rat. Medizin, 1844, Bd. III, Heft I.

[2]) Charité-Annalen. Jahrg. VII, Heft I, S. 103 (1856).

[3]) Tumeurs hétéradéniques. Vgl. auch das Referat in Lebert's: Traité d'Anatomie pathol., T. I, p. 348.

[4]) Chirurgische Beobachtungen, 1854, p. 8 und: Untersuchungen über die Entwicklung der Blutgefäße, Berlin 1856.

droma" bezeichneten Tumor mit der Meckel'schen „Schlauchknorpelgeschwulst" und erkannte Meckel die Priorität zu.

Die Entstehung dieser eigentümlichen Gebilde bei dem Zylindroma erklärte R. Volkmann[1]), der die Bezeichnung Zylindrom akzeptierte, nun folgendermaßen:

An irgendeiner Stelle vergrößern sich die präexistierenden Gewebszellen zu großen, durchsichtigen Blasen, von welchen ein Teil nach Untergang des Kerns als sterile Gebilde persistiert, während ein anderer sich durch seitliche Ausstülpungen in Systeme von Schläuchen verwandelt, die im Zentrum der alten Zelle miteinander zusammenhängen. Vom alten Zellkern aus erfolgt in diesen Schläuchen eine starke, endogene Zellwucherung, die Schläuche werden voll von kleinen Zellen. Auf diese Weise entsteht durch den Gegensatz zwischen den angefüllten, dunkleren Schläuchen einerseits, und den hyalinen Formen andererseits, ein eigentümlich drüsenartiger Habitus. Nach Volkmann sind die hyalinen Zylinder also hohl.

Der Unterschied zwischen Stroma und Eingelagertem ist nur ein scheinbarer.

Die Geschwulst kann, nach Volkmann, leicht mit dem Kankroid, oder auch mit einem Enchondrom verwechselt werden.

In der Tat hatte Virchow[2]) die von ihm beschriebenen, vom Klivus ausgehenden Knorpelauswüchse, welche er als „Enchondrosis proliferans" bezeichnete, mit dem Zylindroma für identisch erklärt. Nach Virchow spielt sich dabei der Prozeß folgendermaßen ab:

Von einem alten Zellkern bildet sich innerhalb einer Knorpelzelle eine helle Blase (Physalide). Diese drängt den blassen, körnigen Zellinhalt zur Seite, welcher nun um sie eine matte, ringförmige Zone bildet. Oft erreicht dieselbe Blase die äußere Zellwand, so daß jene Zone nur halbmondförmig ist. In dieser Zone liegen ein oder mehrere Kerne, welche von der wachsenden Blase auch nach außen gedrängt werden.

Volkmann jedoch bestritt die Identizität dieser beiden Neubildungen.

F. Steudener[3]) gibt eine andere Erklärung für die Entstehung dieser Physaliden. Volkmann hatte zuerst auf eigentümliche, invaginierte Zellformen aufmerksam gemacht, die er in einem Falle von multiplen Karzinomen in den Lymphdrüsen fand.

Auch Steudener konnte diese Zellformen in einem Leberkarzinom beobachten. Einzelne Zellen sahen aus, als ob sie Tochterzellen enthielten, aber in Wirklichkeit handelte es sich um kleinere Zellen, die sich in die größeren hineingedrückt hatten. Steudener konnte die kleineren Zellen durch Bewegung des Deckgläschens aus ihrer Lage bringen, und es entstand dann ein Hohlraum. Ein Platzen des Hohlraumes konnte nie beobachtet werden.

Auch die sog. Physaliden bilden sich — nach Steudener — infolge von Zellinvagination, die dadurch entsteht, daß die Zellen durch das schnelle Wachstum des in eine starke Kapsel eingeschlossenen Tumors, unter einen hohen Druck kommen.

Ähnliche Zellen hatte Virchow schon im Jahre 1851 (Archiv III,

---

[1]) Ein neuer Fall von Zylindergeschwulst. Virchow's Archiv, Bd. 12, 1857, p. 293. Vgl. auch v. Gräfe (Archiv f. Ophthalmologie, Bd. I, S. 413).

[2]) Über die Entwicklung des Schädelgrundes in gesundem und krankem Zustande. Berlin 1857, p. 54.

[3]) Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 4, 1868, S. 188.

Taf. I, Fig. 8) beim Epithel der Harnblase und der Ureteren beschrieben, welches Henle als „Uebergangsepithel" bezeichnete.

Nachdem jedoch Förster[1]) und Rudolf Maier[2]) das Zylindrom für eine destruierende Papillargeschwulst erklärt hatten, ließ auch Billroth[3]) die Bezeichnung „Zylindrom" fallen und betrachtete, ebenso wie diese Autoren, den Tumor als eine papilläre Wucherung von Schleimgewebe, auf Grund der Untersuchungen E. Wagner's[4]), der, wie wir gesehen haben (vgl. S. 239 Anm.), zuerst die Schleimmetamorphose des Zylinderkrebses beschrieben hatte. Die hyalinen Zylinder und Kolben sah Billroth als papilläre Wucherungen an.

Nichtsdestoweniger ließen die Autoren diesen Tumor auch fernerhin als selbständige, von den Karzinomen zu trennende Neubildung bestehen. Man erfand nur einen anderen Namen für diese Tumorform. So bezeichnete z. B. Friedreich[5]) das Billroth'sche Zylindrom als „Schlauchsarkom".

Auch die Vertreter der bisher erörterten Theorien mußten zu der Frage Stellung nehmen, aus welchen Gebilden sich eigentlich dieses sogenannte Zylindrom entwickle.

Die Anhänger der Virchow'schen Bindegewebstheorie leiteten den Ausgangspunkt der Geschwulst vom Bindegewebe her. Dieser Ansicht waren z. B. Förster[6]), Tommasi[7]), Friedreich[8]), A. Böttcher[9]) (Dorpat) u. a.

Thiersch hielt das Zylindroma für das Produkt einer sekundären Veränderung von Geschwülsten, infolge einer hyalinen oder Schleimmetamorphose; er betrachtete das Zylindroma nicht als eine selbständige Geschwulst und bezeichnete es als eine „hyaline Degeneration".

Köster[10]) und die Anhänger der Endotheltheorie[11]) leiteten das Zylindrom von den Lymphgefäßendothelien her und betrachteten es als ein „Schleimkankroid", entstanden infolge einer sekundären, hyalinen Metamorphose, welche die Zellenbalken eines Kankroids der Lymphgefäße erfahren.

Steudener[12]) führte die Entstehung des Zylindroms auf die Kapillarkerne, und Gussenbauer[13]) auf die Wandelemente der Blutgefäße, glatten Muskelfasern und Bindegewebskörperchen zurück.

Für einen primären Epithelialkrebs, aus den Elementen der Blutgefäßwände entstehend, hielt Vajda[14]) das Zylindrom, und E. Neumann für ein Sarkom, identisch mit dem von Billroth beschriebenen, alveolären Sarkom[15]).

---

[1]) Atlas der pathologischen Histologie, 1856, Taf. 28, Fig. 4.
[2]) Beitrag zur Cylindromfrage. Virchow's Archiv, Bd. 14, 1858, p. 270.
[3]) Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen. Virchow's Archiv, Bd. 17, 1859, p. 357.
[4]) Archiv d. Heilkunde, Bd. I, 2, p. 157.
[5]) Zur Kasuistik der Neubildungen. Virchow's Archiv, Bd. 27, p. 375 und: Bd. 30, 1864, p. 474.
[6]) l. c.
[7]) Virchow's Archiv, Bd. 31, p. 111.
[8]) Ibidem, Bd. 27, p. 375.
[9]) Ibidem, Bd. 38, p. 400.
[10]) Virchow's Archiv, Bd. 40, p. 468.
[11]) Vgl. auch Camilla Golgi: Sulla struttura e sullo sviluppo degli Psammomi. Pavia 1869.
[12]) Virchow's Archiv, Bd. 42, p. 38.
[13]) Langenbeck's Archiv, Bd. 14, p. 563.
[14]) Zentralblatt f. d. mediz. Wissensch., 1873, Nr. 25.
[15]) Archiv der Heilkunde, IX, p. 480.

Auch Waldeyer[1]) suchte vom Standpunkt der Epithelialtheorie das Zylindrom in die Onkologie einzureihen. Wir haben schon oben erörtert, daß Waldeyer das Zylindrom und das Carcinoma alveolare gelatinosum als eine Kolloidentartung auffaßte.

Das Zylindroma nimmt, nach Waldeyer, seinen Ausgangspunkt vom Perithel. Unter dieser Bezeichnung verstand Waldeyer die Zellen, die der Gefäßwand aufliegen, und mit der sie mehr oder minder fest verbunden sind. Oft bilden sie recht große, dunkelkörnige, kernhaltige Protoplasmakörper mit zahlreichen, feinen Fortsätzen. Nach Waldeyer bilden diese Zellen die äußerste Schicht der Adventitia.

Von diesen Zellen gehen nun eigentümliche Geschwulstformen aus, — weiche, markige Neoplasmen, die wesentlich aus einem Gefäßplexus zusammengesetzt sind, dessen einzelne Gefäße eine dicke, epithelhaltige Zellhülle haben und wie starke, anastomosierende Zellhüllen sich ausnehmen.

Die Perithelzellen gehören, nach Waldeyer, zu den Bindesubstanzzellen. Waldeyer bezeichnete von diesen Zellen ausgehende Geschwülste als „plexiforme Angiosarkome".

Sehr eingehend beschäftigte sich dann mit dem Zylindrom und seiner Stellung in der Onkologie Hubert Sattler[2]).

Sattler machte seine Untersuchungen an einem Tumor der Tränendrüse, der von O. Becker exstirpiert und als Adenoid[3]) beschrieben worden war. Der Tumor rezidivierte sehr oft, und Sattler konnte auch die rezidivierten Tumoren mikroskopisch genauer untersuchen. Die Geschwulst hatte einen alveolären Bau mit sagoähnlichem Inhalt, der wie Gallertklümpchen auseinanderfiel.

Mikroskopisch bestand dieser Inhalt aus kugligen, oder mehr zylindrischen Körpern, von glatten Zellen mosaikartig umgeben und durch zellige Balken voneinander getrennt.

Auch flaschenförmige Gebilde von enormer, 0,5—1,2 mm betragender Länge, die sich in starker Kalilösung auflösten, fanden sich in den Präparaten.

Im Inneren der hyalinen Kugeln fand Sattler eine oder mehrere rundliche Zellen mit stark granuliertem Protoplasma und 2—3 Kernen.

Manche Zellen enthielten Vakuolen, wobei der Kern zur Seite geschoben wurde und die Zelle zuweilen die Form eines Siegelringes (Physalide) bekam. Die Belegzellen an den Zylindern waren oft spindelartig.

Es handelte sich hier, nach Sattler, um eine hyaline Degeneration der Gefäße. Als Endresultat dieses Prozesses erscheint ein System verästeter und untereinander anastomosierender, hyaliner Balken.

Die Entstehung des Zylindroms leitet Sattler von den Adventitiazellen und den Bindegewebskörperchen her. Die Degeneration beginnt mit einer Anschwellung des Kerns, der seine Granulation verliert und einen gewissen Glanz bekommt.

Das Zylindrom nimmt, nach Sattler, eine besondere Stellung in der Onkologie ein. Es zeichnet sich dadurch aus, daß die Zellkerne ziemlich klein sind; das Protoplasma ist nur spärlich vorhanden, die einzelnen

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 55, 1872, S. 131.

[2]) Über die sog. Cylindrome und deren Stellung im onkologischen System. (Billroth gewidmet.) 100 S. 4° mit 5 Kupfertafeln. Berlin 1874.

[3]) Wiener med. Jahrb. 1867.

Elemente liegen sehr eng und unmittelbar zu kleineren oder größeren, zum Teil sehr umfangreichen Aggregaten aneinandergereiht.

Das Charakteristische dieser Geschwulst bilden aber die schon oft erwähnten, hyalinen, zylindrischen Gebilde, über deren Bedeutung die Meinungen der Autoren sehr auseinandergingen.

Busch[1]) hatte die glashellen Körper als Hohlgebilde mit doppelt konturierter Wand angesehen, eingebettet in eine Masse von Lymphkörperchen.

H. v. Meckel[2]) erklärte diese Gebilde für Schläuche, die aus Zellen hervorgegangen wären.

Billroth[3]) erkannte sie zuerst, wie wir schon oben gesehen haben, als solide Gebilde, — als papilläre Wucherungen eines eigentümlichen, strukturlosen Bindegewebes (Schleimgewebe!). Zunächst war er der Ansicht, daß sie selbständig aus dem Bindegewebe entstehen, später aber glaubte er ihre Entwicklung aus Sekretionszellen, die dem Bindegewebe angehören, annehmen zu müssen.

Derselben Ansicht waren auch Förster und R. Maier[4]). Einige französische Autoren, wie z. B. Ordonez[5]), erklärten diese Gebilde, ebenso wie Thiersch, für „Parasiten pflanzlicher Natur" (vgl. S. 266).

Grohe[6]) hielt die Gebilde für eine verdichtete Gallertmasse, die zum Teil aus dem Zerfall der Zellen, zum Teil aus der schleimigen Erweichung des Stromas herrühre.

Sattler ist derselben Ansicht, wie Köster, der die hyalinen Massen als ein Produkt der hyalinen Degeneration von Zellen ansah. Es handelt sich, nach Sattler, um eine vom Kern ausgehende Zelleumetamorphose, welche als eine besondere, herdweise auftretende Nutritionsanomalie betrachtet werden muß.

Die hyalinen Scheiden der Gefäße entstehen nun, nach Sattler, in derselben Weise, wie die hyalinen Zylinder.

Ihrer Bildung geht stets eine Wucherung der Adventitiazellen, die zur Herstellung eines mehr oder weniger mächtigen Zellenmantels führt, voraus.

Solche Zellenmäntel kommen erst zur völligen Entwicklung, wenn das Bindegewebsstroma innerhalb eines größeren Alveolus bereits geschwunden ist und die Gefäße frei zwischen die den Alveolus erfüllenden Zellenmassen hineinragen. Die Zellen des Mantels verfallen dann der Umwandlung in eine hyaline Masse, die weiter aufquillt und sich so zu jenen mächtigen Hüllen entwickelt.

Das eigenartige, klinische Bild des Zylindroms äußert sich, nach Sattler, darin, daß es hauptsächlich seinen Sitz in der Orbita hat, daß es keine Lymphdrüsenaffektion, keine Kachexie hervorruft, aber schnelle Rezidive.

Diese klinischen Erscheinungen machten die Stellung des Zylindroms in der Onkologie zu einer schwer zu lösenden Aufgabe.

Einige Autoren hielten das Zylindrom, wie wir gesehen haben, für ein Kankroid, manche wieder für ein Sarkom, andere für ein Endotheliom.

Sattler neigt sich eher der Ansicht E. Neumann's (vgl. S. 268)

[1]) Chirurgische Beobacht. Berlin 1854.
[2]) Charité-Annalen, 1856, 1. Heft.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 17, 1859, p. 365.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 14, p. 270.
[5]) Gazette médicale de Paris (zitiert nach Sattler).
[6]) Bardeleben's Lehrbuch, Bd. I, p. 508.

zu, der das Zylindrom mehr als Psammosarkom und als Uebergangsbrücke zu den Karzinomen ansah.

Sattler schlug deshalb für das Zylindrom die Bezeichnung „Sarcoma carcinomatosum" vor[1]).

Eine andere Geschwulstform, nämlich das

Molluscum contagiosum,

das bisher gleichfalls als echter Krebs angesehen worden war, wurde um diese Zeit von R. Virchow[2]) klassifiziert.

Der Name „Molluscum" stammt, wie Virchow[3]) nachgewiesen hat, von Joh. Jakob Plenck[4]) her, der eine Verruca carnea seu mollusca und Verruca madida seu myrmecium unterschied, und nicht, wie allgemein angenommen wurde, von Chr. Fr. Ludwig,[5]) der gleichfalls im Sinne Plenck's die Bezeichnung „Molluscum" in adjektivischem Sinne gebraucht hat.

„Corpus tectum est verrucis mollibus sive molluscis et madidis sive myrmeciis."

Das Substantiv Molluscum ist zuerst von Thomas Batemann[6]) angewendet worden, der unter dem gemeinsamen Namen „Molluscum", neben der Plenck'schen Verruca mollusca, noch ein bis dahin unbekanntes Gebilde als „Molluscum contagiosum" beschrieb und abbildete. Von den späteren Autoren wurden beide Tumoren miteinander verwechselt, und erst Virchow trennte beide scharf, indem er ein „Fibroma molluscum" und ein „Epithelioma molluscum", welches er mit dem „Molluscum contagiosum" für identisch erklärte, voneinander schied.

Virchow betrachtete den letzteren Tumor als eine epidermoidale Bildung, die von den Haarfollikeln ausgeht, und dem Atherom nahesteht.

Histologisch handelt es sich, nach Virchow, um ein hyperplastisches Epitheliom[7]).

Die Anhänger und Gegner der Epithelialtheorie.

Allgemeiner Überblick über den Stand der Krebsfrage zu dieser Zeit. Stellung der französischen und englischen Forscher zu der deutschen Lehre.

Die Epithelialtheorie, die zu dieser Zeit besonders von Waldeyer und seinen Schülern ausgebaut wurde, hatte, wie wir gesehen haben, hauptsächlich unter den deutschen Forschern zahlreiche Anhänger gefunden.

[1]) Über die weiteren Schicksale der Zylindromfrage bis zur Gegenwart vgl. Bd. II, S. 324ff. und: Fritz Rempis: Beitrag zur Lehre von den Cylindromen. I.-D. München, 1907; C. Werner: Beitrag zur Lehre von den Cylindromen. I.-D. Jena, 1911 und: Verhandl. der II. internationalen Krebskonferenz, Paris 1910, S. 576.

[2]) Über Molluscum contagiosum. Virchow's Archiv, Bd. 33, 1865, S. 145.

[3]) Vgl. auch den Artikel „Molluscum" von Unna in Eulenburg's Real-Enzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 16, S. 1.

[4]) Doctrina de morbis cutaneïs. Viennae 1776, p. 87.

[5]) Historia pathologica singularis cutis turpitudinis. Leipzig 1793, p. 6.

[6]) Delineations of cutaneous diseases. London 1817.

[7]) Im übrigen vergleiche den oben erwähnten Artikel von Unna und die Literaturübersicht von Neißer im Vierteljahrsh. f. Dermatologie u. Syphilis, 1888, p. 590.

Nichtsdestoweniger hatten jedoch auch die anderen erörterten Theorien ihre Anhänger, und schon bei der Frage, welche Stellung das Zylindrom und Adenom in der Onkologie einnehmen, gingen die Urteile, wie wir gesehen haben, weit auseinander.

Dabei müssen wir uns aber vergegenwärtigen, daß es sich hierbei nur um die histogenetische Frage der Entstehung des Krebses handelte.

Eine große Stütze wurde der Epithelialtheorie dadurch zuteil, daß die berühmtesten Chirurgen aus dieser Zeit, Billroth und Lücke[1]), und Kliniker, wie Naunyn u. a., sich rückhaltlos zu dieser Lehre bekannten.

Die Wandlungen, die Billroth in seinen Ansichten über diese Frage durchmachte, bis er sich zu dieser Anhängerschaft bekannte, haben wir oft zu erörtern Gelegenheit gehabt.

Von inneren Klinikern war es, wie wir gesehen haben, besonders Naunyn, der sich der neuen Lehre anschloß.

Waldeyer's exakte Untersuchungen konnte man nicht so ohne weiteres außer acht lassen, und so finden wir um diese Zeit nunmehr auch eine Reihe von Forschern, die eine vermittelnde Stellung zu den einander gegenüberstehenden Theorien einzunehmen sich bemühten.

So läßt z. B. Langhans[2]) den Lungenkrebs, sowohl vom Epithel der Alveolen, als auch vom Bindegewebe hervorgehen.

Philipp Knoll[3]) bestätigte die Waldeyer'sche Ansicht, daß der Epithelialkrebs des Larynx z. B. hauptsächlich aus den Schleimdrüsen sich entwickle; daneben hält er jedoch auch eine Entwicklung aus den lymphoiden Körpern des Bindegewebes für möglich.

Wenn wir jedoch einen Blick in die zu dieser Zeit hauptsächlich im Gebrauch befindlichen Lehrbücher der pathologischen Anatomie werfen, dann finden wir Meinungen ausgesprochen, die allen Theorien gerecht zu werden sich bemühen. Sowohl die Epithelien, wie die Endothelien, als auch die farblosen Blutkörperchen, werden als die Matrix der Krebsentwicklung angesehen.

Die Verfasser der besten Lehrbücher aus dieser Zeit, wie z. B. Uhle und Ernst Wagner[4]), R. Maier[5]) und Rindfleisch[6]), erwiesen sich in dieser Beziehung als wahre Eklektiker. Eine Ausnahme machte nur, wie wir gesehen haben, das Lehrbuch von Billroth und Lücke.

Es ist für uns von Wichtigkeit, an dieser Stelle einen Ueberblick über den Stand der Krebsfrage im Anfange der siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus zu geben. Wir nehmen als Beispiel die Darstellung, die besonders Rindfleisch in seinem Lehrbuch über diese Materie gibt.

Rindfleisch definierte das Karzinom als eine Neubildung von alveolärem Bau, doch auch das Sarkom zeigt eine solche Struktur; deshalb ist die histologische Diagnose allein nicht maßgebend, auch der klinische Verlauf spricht hier mit.

Primär entwickeln sich die meisten Karzinome aus den epithelbekleideten Außenflächen des Körpers, von der Haut und den Schleimhäuten, oder von den sezernierenden Drüsen.

[1]) Die Lehre von den Geschwülsten in anatom. und klinischer Beziehung. (Pitha-Billroth's Handbuch der Chirurgie, Bd. II, Abt. I. Erlangen 1869.)
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 38/1867, p. 497.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 54, p. 378.
[4]) Handbuch der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1868, 4. Aufl.
[5]) Lehrbuch der allgem. pathol. Anatomie. Leipzig 1871.
[6]) Lehrbuch der pathol. Gewebelehre. Bonn 1871, 2. Aufl.

Sie beruhen auf einem abnormen Wachstum des Epithelgewebes. Das Hineinwachsen des Epithels in das subepitheliale Bindegewebsstratum der Häute, oder in das interstitielle Bindegewebe der Drüsen bildet den fundamentalen Vorgang (S. 133).

Rindfleisch unterscheidet nun zwei große Gruppen von Karzinomen:

1. Die Drüsenkarzinome und
2. die Epithelialkarzinome.

E. Wagner[1]) und andere Autoren hingegen, teilten das Karzinom ein in den Epithelialkrebs und in den gewöhnlichen oder Bindegewebskrebs, der, je nach seinem Zellenreichtum, Zirrhus oder Markschwamm genannt wurde.

Nach Rindfleisch nun geht das Drüsenkarzinom von den Drüsenepithelien aus. Die Zellen vermehren sich durch Teilung; zuerst füllen sich die Tubuli und Azini mit Zellen.

Statt ihrer entstehen solide Zellengruppen, welche alsbald Auswüchse treiben und in das benachbarte Bindegewebe eindringen.

Als Varietäten des Drüsenkarzinoms betrachtet Rindfleisch:

a) Das weiche Karzinom (Carcinoma medullare, encephaloides), welches die größten und meisten Krebszellen enthält, die sich als runde Zellen mit bläschenförmigem Kern und deutlich glänzenden Kernkörperchen als echte Abkömmlinge des Darmdrüsenblattes zeigen.

Die Krebsmilch, die, nach Rindfleisch, nichts Spezifisches an sich hat, bildet ein klares, farbloses Serum, das gelöste Albuminate und Albuminoide enthält.

Nach Ausgießen der Milch bleibt ein Stroma mit bindegewebigen Balken zurück.

b) Das telangiektatische Karzinom (Fungus haematodes), dessen Drüsenstroma aus Blutgefäßen besteht.

c) Das sarkomatöse Karzinom: Das Epithelialsystem einer offenmündenden Drüse entartet, und das interstitielle Bindegewebe wird zu gleicher Zeit sarkomatös. Dieses Karzinom stellt also eine Mischgeschwulst vor.

d) Das harte Karzinom (einfaches Karzinom, Zirrhus, Bindegewebskrebs).

Die Balken des Stromas werden dicker, das Bindegewebe wird dichter und feinfaseriger und enthält in wenig zahlreichen Spältchen und Alveolen die Krebszellen und die Krebsnester.

Die Krebszellen erleiden eine Umwandlung in Fettkörnchenkugeln (Carcinoma reticulare Müller), wobei vier Stadien unterschieden werden können:

1. Entwicklungszone,
2. Zone der Akme,
3. regressive Metamorphose,
4. Vernarbung.

Nach Rindfleisch handelt es sich nun beim Zirrhus um eine langsam verlaufende, interstitielle Entzündung, deren zellige Produkte sich statt in Eiter oder Bindegewebe in Epithelialgebilde verwandeln (S. 142).

Allerdings geht der erste Reiz von den Drüsenepithelien aus, die in das benachbarte Bindegewebe eindringen und die hier befindlichen indifferenten Zellen infizieren.

[1]) Lehrb. der allg. pathol. Anatomie. Leipzig 1871, 2. Aufl., p. 491.

Rindfleisch vertritt also gerade bei dieser am häufigsten vorkommenden Form die Epithel-, die Bindegewebs- und die Infektionstheorie.

Eine vielumstrittene Varietät des Krebses, nämlich

e) das kolloide Karzinom (Carcinoma alveolare — Gallertkrebs), wird auch von Rindfleisch als echter Krebs anerkannt. Diese Karzinomart unterscheidet sich von dem harten Drüsenkrebs durch das Eingreifen der kolloiden Entartung in den Gang der Entwicklung. Das kolloide Karzinom hat ein regelmäßiges, rundes Maschenwerk. (Das stark quellende Kolloid strebt, wie eine Flüssigkeitsansammlung in geschlossenem Raume, der Kugelform zu!)

Die schon so häufig erörterte Frage, woher die Kolloidsubstanz[1]) stammt, war noch immer nicht gelöst. Allgemein nahm man an, daß sie infolge einer regressiven Metamorphose der Zellen entstehe.

Nach Rindfleisch wird die Kolloidsubstanz an der Grenze von Bindegewebe und Epithel ausgeschieden, obwohl Waldeyer (S. 266) eine derartige Ansicht für falsch erklärt hatte. Nach Uhle und E. Wagner[2]) ist das Kolloid, gleich dem Speckstoff, eine modifizierte, mit Kohlenhydrat gepaarte Proteinsubstanz, vom Eiweiß unterschieden durch die Unlöslichkeit in Essigsäure, vom Schleim durch den Mangel an Gerinnbarkeit bei Essigsäurezusatz, vom Speck unterschieden durch das Fehlen der Jodschwefelsäurefärbung.

Andere Autoren aus dieser Zeit, wie z. B. Eichwald[3]), hielten das Kolloid für einen modifizierten Schleimstoff. Nach Scherer[4]) stehen das Muzin, Metalbumin und die Kolloidsubstanz zueinander in einem ähnlichen Verhältnisse, wie Kasein, Albumin und Fibrin. Das gelöste Muzin ist wie das lösliche Kasein stets an Alkalien gebunden und wird durch Säuren aus diesen Verbindungen abgeschieden.

Doutrelepont[5]) hielt das Kolloid für ein metamorphosiertes Bildungsmaterial epithelialer Zellen, etwa einen Eiweißkörper repräsentierend, der bei anderen Krebsen zur Vermehrung der Zahl der Zellen verbraucht wurde.

Eine Einigung über die Herkunft der Kolloidsubstanz war also auch zu dieser Zeit noch nicht erreicht.

Das Charakteristische an dem Gallertkrebs besteht, nach Rindfleisch, darin, daß eine fortschreitende Infiltration des Bindegewebes beobachtet wird, daß Metastasen sehr selten sind, und daß eine Verbreitung per contiguum stattfindet.

Bemerkenswert ist, daß es selbst zu dieser Zeit noch Autoren gab, zu denen z. B. Rindfleisch selbst und Arnold gehörten, die die Epithelzellen aus amorphem Material entstehen ließen und in ihren Anschauungen also noch in der Blastemtheorie wurzelten.

Die zweite große Gruppe von Karzinomen, die Rindfleisch und auch andere Bearbeiter von Lehrbüchern zu dieser Zeit aufstellten (z. B. Uhle und E. Wagner), war die der

Epithelkarzinome,

die abhängig vom Mutterboden sind, und in ein Plattenepithel- und Zylinderepithelkarzinom zerfallen.

[1]) Vgl. S. 185, 240 usw.
[2]) l. c. S. 272, p. 331.
[3]) Würzburger mediz. Zeitschrift, 1864, V, p. 270.
[4]) Ibidem, 1866, VII, p. 6.
[5]) Langenbeck's Archiv, 1870, Bd. 12, S. 551.

Als Unterarten unterschieden Uhle und E. Wagner noch den Pflasterzellenkrebs (das Epitheliom oder Kankroid im engeren Sinne!), und als Metamorphose dieses Krebses den papillären oder warzigen Pflasterzellenkrebs, den narbigen Pflasterzellenkrebs, das Cholesteatom und das Schleimkankroid oder Zylindrom, dessen Geschichte wir vorhin (S. 266ff.) bereits erörtert haben.

Eine Unterart des Zylinderzellenkrebses ist, nach Uhle und Wagner, der Zottenkrebs.

Rindfleisch schildert nur das Plattenepithelkarzinom (Epidermalkrebs, Kankroid) und den Zylinderzellenepithelkrebs. Seine Aufmerksamkeit wandte er hauptsächlich der ersten Form zu, da die letztere von Förster, Klebs u. a. genau beschrieben worden war.

Das Epitheliom bildet, nach Rindfleisch, eine weiße, dichte, saftarme Geschwulstmasse, die auf Druck, ähnlich wie die Komedonen, Fädchen entleeren, die aus Pflasterepithelien bestehen, deren Kerne groß und eiförmig sind, mit doppelten Konturen und einem oder mehreren glänzenden Kernkörperchen.

Der Beginn des Epithelioms besteht zuerst in einer Vergrößerung der Talgdrüsen, die länger und breiter werden. Dieser Prozeß ist jedoch nur die Teilerscheinung einer durchgreifenden Grenzverrückung zwischen Epithelien und Bindegewebe. Aber auch von den Schweißdrüsen (Thiersch) und vom Rete Malpighi (Rindfleisch) dringen kolbige Verlängerungen des Epithels in die Tiefe, und gerade dieser Vorgang, welchem sich die Verlängerung der bereits bestehenden epithelialen Ausstülpungen der Drüsen unterordnet, ist die allgemeine Signatur aller primären Epitheliombildung (S. 147).

Nicht als Drüsen, sondern als Appendikulargebilde der Haut nehmen die Talg- und Schweißdrüsen an der Wucherung teil. Sie verlieren ihren drüsigen Charakter und verwandeln sich in das, was sie ursprünglich waren, in solide Zellenaggregate, welche zapfenförmige Anhänge der unteren Epidermisfläche bilden.

Ueber das Wachstum des Krebses waren zu dieser Zeit die Meinungen der Autoren sehr geteilt.

Thiersch, Billroth u. a. behaupteten, daß die Epithelsprossen ausschließlich durch Teilung der in ihnen enthaltenen Epithelzellen wuchern. Nach Köster ist das Wachstum ein appositionelles und erfolgt durch eine entsprechende Metamorphose der Endothelien des Lymphgefäßsystems, in dessen Hohlräumen die Epithelzapfen ausschließlich sich verbreiten und vordringen.

Rindfleisch bestätigte beide Ansichten und unterschied beim Epithel ein primäres und sekundäres Wachstum. Jenes besteht in der Hinzufügung junger und kleiner Zellen an der Grenze des Epithels gegen das Bindegewebe, dieses in einer Vergrößerung und mehrmaligen Teilung der mittleren Zellen des Epithelialstratums.

Auf ersterem beruht die Verlängerung und Verbreiterung, auf letzterem die plötzlich einsetzende Verdickung des jungen Stratums.

Sowohl die Köster'sche als auch die Thiersch'sche Anschauung suchte Rindfleisch in Einklang zu bringen, indem er folgende Erklärung abgab:

„Das eigentliche Weiterkriechen der Epithelsprossen geschieht durch Apposition mobiler Zellen des Ernährungsapparates (gewucherte Endothelien nach Köster) an den vorgeschobensten Punkten. Die nachfolgende

Verdickung und Umwandlung in einen derben Epithelzapfen ist eine Folge der Zellenteilung in der Achse der Epithelsprossen."

Die Struktur des Epithelioms weist zwei Grundsubstanzen auf:

1. Die Epithelmasse,
2. das bindegewebige Stroma.

Die Epithelzapfen, die oft eine dendritische Verästelung zeigen, bilden die Hauptmasse.

Durch immer neue Zellenwucherung entsteht ein Wachstumsdruck, dann eine Ernährungsstörung und schließlich eine regressive Metamorphose.

Die Perlkugeln entstehen, nach Rindfleisch, dadurch, daß von Strecke zu Strecke in der Achse der Epithelzapfen sich an eine oder zwei kugelig bleibende Epithelzellen die benachbarten Elemente zwiebelschalig anlagern und dabei ganz platt werden.

Einzelne Perlkugeln können sehr groß werden, so daß man von einem Perlkrebs (Cholesteatom) sprechen kann. Diese Krebsart besteht aus Plattenepithelien, deren Zellenzylinder in eine seidenglänzende Perlkugelmasse umgewandelt sind. Diese Art Tumoren kommt besonders an der Gehirnbasis vor.

Die feste Verbindung der Epithelialzellen findet durch die Umwandlung derselben in Riffzellen statt, welche viele leistenartige Vorsprünge besitzen und mit den Nachbarzellen nahtartig ineinandergreifen.

Die zweite Grundsubstanz, das bindegewebige Stroma, ist, nach Rindfleisch, nur das auseinandergedrängte Parenchym der Kutis.

Das Epitheliom ist, nach Rindfleisch, ein Produkt des Bindegewebes.

Damit stellt er sich auf die Seite Virchow's und seiner Schule und in Gegensatz zu Thiersch, Waldeyer und Billroth. Denn auch das Stroma wuchert beim Epitheliom, erzeugt eine Masse von Zellen, und ist vor allem der Träger der Gefäße und damit der wichtigste Bestandteil des Krebses.

Schließlich müssen wir hier noch kurz erörtern, wie die Autoren die weitere Entwicklung und die Metamorphosen des Krebses, vom zellularpathologischen Standpunkt aus, schilderten.

Wir haben gesehen, daß zur Zeit der Blastemtheorie (vgl. S. 154ff.), besonders durch die Arbeiten Rokitansky's, schon verschiedene Metamorphosen des Krebses, — sog. Erkrankungen des Krebses, — bekannt waren.

Die Verjauchung, Entzündung, Verseifung, Verschrumpfung durch Zellinkrustation mit Kalksalzen und die von Virchow zuerst beschriebene Fettmetamorphose, dann die Verhornung und die Kolloidentartung waren von den verschiedenen Autoren geschildert worden.

Von allen diesen Metamorphosen erwähnen Uhle und E. Wagner[1]) als anerkannte Umwandlung des Krebses zur Zeit der Zellularpathologie folgende Prozesse:

Zuerst kommt beim Pflasterzellenkrebs am häufigsten die Verhornung der zentralen oder aller Zellen der Alveolen vor. Dieser Prozeß, besonders die Verhornung der zentralen Zellen, ist so häufig, daß die daraus entstehenden Bilder früher als charakteristisch für Epithelialkrebs gehalten wurden.

[1]) l. c. S. 272, p. 504.

Durch Verhornung aller Zellen der Alveolen entsteht, nach Uhle und Wagner, das Cholesteatom.

Durch eine einfache Vertrocknung der Zellen, besonders von kapselartig umgrenzten, entsteht der sog. hornigschalige Epithelialkrebs (Förster) = Carcinoma keratoides Waldeyer (vgl. S. 261).

Das trockene Kankroid Förster's[1]) bildet sich, nach Uhle und Wagner, dadurch, daß die Zellen kurz nach ihrer Bildung trocknen und zum Teil lufthaltig werden.

Die Fettmetamorphose des Krebses, besonders bei älteren Tumoren, wurde anerkannt.

Die schleimige Erweichung war ein neu entdeckter Prozeß, der allerdings sehr selten vorkommt.

Ebenso selten sind Kankroide mit totaler Verkalkung und Verknöcherung; derartige Fälle sind von Förster[2]) und Lokolowsky[3]) beschrieben worden.

Die Metamorphosen des Zylinderzellenkrebses bestehen vorzugsweise in Fett- und Schleimmetamorphose; erstere führt in ihren höheren Graden zur Erweichung und Höhlenbildung, letztere zum Gallertkrebs.

Auch bei dem sog. gewöhnlichen oder Bindegewebskrebs, wie er auch von Uhle und Wagner bezeichnet wird, kommen dieselben Metamorphosen vor.

Alle Erörterungen, die sich bisher an die Epithelialtheorie knüpften, betrafen bloß die morphologische Seite der Krebspathologie, — ob die als Epithelzellen erkannten Krebszellen vom Bindegewebe, präexistierenden Epithelien, Endothelien oder Lymphozyten abstammen.

Das biologische Problem war vollständig in den Hintergrund getreten. Nur W. Müller suchte durch seine Infektionstheorie dem biologischen Problem, wenn auch nur durch ganz vage Hypothesen, näherzutreten.

Trotz der gediegenen, die Epithelialtheorie stützenden Arbeiten Waldeyer's, beharrten Virchow und seine Schüler auf ihrer Theorie, daß die Krebszellen sich aus den Bindegewebszellen entwickeln. Sie erklärten die epitheliale Entwicklung nur für eine scheinbare. Der Zusammenhang derselben mit den präexistierenden Epithelien konnte nur so aufgefaßt werden, daß die, entweder aus den fixen Bindegewebskörperchen, oder aus den Lymphgefäßendothelien entwickelten Krebsnester nach den benachbarten Epithellagern hin durchbrechen und sich auf diese Weise mit den letzteren in Verbindung setzen.

Im einzelnen suchten manche Forscher diesen Standpunkt Virchow's, auch nach den ausführlichen Arbeiten Waldeyer's, zu verteidigen und zu stützen.

M. Perls[4]) z. B. wollte in einem Fall von Lungenkarzinom mit karzinöser Pleuritis eine Beteiligung der Bindegewebskörperchen an der Zellwucherung beobachtet haben, und zwar wollte er dies nachgewiesen haben durch die Palladiumchloridfärbung, welche Protoplasma und Muskelfasern gelb färbt, das Bindegewebe aber wegen des Leimes nicht färbt.

[1]) Würzburger Verhandlungen, X, p. 162.
[2]) Ibidem.
[3]) Zeitschrift für rationelle Medizin, 1864, p. 23.
[4]) Beiträge zur Geschwulstlehre (Virchow's Archiv, 1872, Bd. 56, S. 437).

Auch gegen den epithelialen Ursprung des Leberkrebses, den Naunyn (vgl. S. 233) beschrieben hatte, dessen Behauptung aber schon Fetzer (vgl. S. 250) widerlegt zu haben glaubte, wendet sich Perls[1]). Bei dem Leberkarzinom wäre es charakteristisch, daß die kazinomatöse Bindegewebswucherung gleich von vornherein unregelmäßige Leberzellenhaufen, oder selbst einzelne Leberzellen abschnürt, im Gegensatz zur interstitiellen Hepatitis, die den natürlichen Interstitien folgt.

Waldeyer's Erklärung, daß der Krebs von Organen, die in der Regel kein Epithel haben, von versprengten Epithelkeimen herrühre, suchte Karl Sudhoff[2]) in seiner Doktordissertation, die über ein Karzinom der Wirbelsäule handelte, zu widerlegen. Er hielt das Bindegewebe für den Ausgangspunkt des Knochenkarzinoms.

Auch ein italienischer Forscher, V. Brigidi[3]), teilte zu dieser Zeit mit, daß er drei Fälle von Karzinomen beobachtet hätte an Organen, die kein Epithel führten.

Andere Forscher hinwiederum, die sich auch auf die Seite Virchow's stellten, suchten zugleich den biologischen Vorgang der Entwicklung von Krebszellen aus dem Bindegewebe zu erklären.

Nach Hoeber (aus New York)[4]) z. B. erleiden die Gewebe dieselbe Veränderung wie bei der Entzündung. Die Zellen kehren in ihren Jugend- oder Indifferenzzustand zurück, welcher sie allein zu einer aktiven Tätigkeit befähigt.

Im Bindegewebe treten Epithelformen auf, welche von früherer Drüsenbildung unabhängig sind. Der Vorgang dabei ist, nach Hoeber, folgender:

Das Bindegewebe wird zunächst unter abnormen Verhältnissen in ein indifferentes Stadium übergeführt, welches dem Markgewebe entspricht.

Dieses Stadium bleibt beim Sarkom stationär. In anderen Fällen hingegen, wo aus unbekannten Gründen die Entwicklung unter massenhafter Neubildung lebender Materie weiter vorwärts schreitet, und anstatt der Grundsubstanz nur spärliche Kittsubstanz auftaucht, entwickelt sich das Bild des Karzinoms.

Auch Péréwerseff[5]) führte im allgemeinen die Entstehung des Epithelialkrebses auf das Bindegewebe, das einen „embryonalen Charakter“ annimmt, zurück.

Nur beim Nierenkrebs[6]) konnte Péréwerseff die Entstehung aus den Epithelien der Harnkanälchen sicher nachweisen.

Die krebsigen Zapfen waren noch von der Tunica propria der Harnkanälchen umschlossen, die normalen Harnkanälchen gingen in krebsige über.

Andere Forscher wiederum, glaubten, sowohl das Bindegewebe, als auch die Epithelien als die Matrix der Krebsentwicklung ansehen zu müssen.

[1]) Virch. Arch. Bd. 56, p. 462.
[2]) Primäres multiples Carcinom des Knochensystems, I.-D., Erlangen 1875 (der spätere, berühmte Paracelsusforscher).
[3]) Lo Sperimentale, Okt. 1874.
[4]) Sitzungsber. der königl. Preuß. Akademie der Wissenschaften, Bd. LXXII, 1875, III. Abteil., Oktoberheft.
[5]) Journal de l'Anatomie et de la physiologie, 1874, p. 337.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 59, p. 227.

S. Wolfberg[1]) suchte in seiner von der Bonner Fakultät preisgekrönten Arbeit den Nachweis zu führen, daß die Zellen beim Mammakarzinom aus dem Drüsenepithel, das Stroma aber aus dem interstitiellen Bindegewebe sich entwickeln.

Auch die Entstehung des Muskelkrebses aus den Sarkolemmkernen, die als Stütze der Bindegewebstheorie von Popper und R. Volkmann (vgl. S. 243) gleich nach der Thiersch'schen Veröffentlichung angeführt wurde, fand jetzt noch einen Anhänger in Weil[2]), der den Muskelkrebs aus den Muskelkernen, die sich teilen und an Protoplasmamasse zunehmen, entstehen ließ. Allerdings stellt Weil den Vorgang anders dar als Volkmann. Während letzterer behauptete, daß die Muskeln durch die Krebszellen, die von den hineingewucherten Bindegewebszellen abstammen, usuriert werden, und daß Epithel, Bindegewebe und Muskeln aktiv an der Neubildung teilnehmen, stellt Weil den Prozeß so dar, daß die Streifen der kontraktilen Substanz, die einem jungen Protoplasma ähnlich wird, verschwinden, und daß die Substanz sich in epitheliale Gebilde abfurcht.

Noch in späterer Zeit finden wir bei Salomon Stricker[3]) die Ansicht vertreten, daß die Krebszellen aus quergestreiften Muskelfasern entstehen, und daß das Karzinom sich aus den Abkömmlingen aller drei Keimblätter entwickeln könne; auch können, nach Stricker, umgekehrt, Eiterzellen durch Endogenese aus wahren Epithelien sich bilden.

Sehr viele Anhänger fand auch jetzt noch die Köster'sche Theorie von der Entstehung der Krebszellen aus den Endothelien.

Außer A. Rajewski[4]) (Schüler von Recklinghausen), der den Ursprung des Krebses aus den Endothelien der Lymphgefäße in den Lymphbahnen und Saftspalten herleitete, und von Rustizky[5]), der ein Epithelialkarzinom der Dura aus den Endothelzellen entstehen ließ, verteidigte besonders R. Schulz[6]) die Köster'sche Lehre.

Ebenso wie E. Wagner (vgl. S. 242), unterscheidet Schulz einen Epithelialkrebs (aus Epithelialgebilden), einen Bindegewebskrebs (aus dem mittleren Keimblatt hervorgehend), und einen Endothelkrebs. Zum Bindegewebskrebs rechnet Schulz die Hodgkin'sche Krankheit[7]), das Lymphom, das Lymphosarkom und Desmoidkarzinom*).

Schulz versuchte nun auch einige anatomische Unterschiede zwischen dem Endothel- und Epithelialkrebs zu geben.

Billroth hatte bekanntlich alle Geschwülste, welche keinen epithelialen Ausgangspunkt haben, für alveolare Sarkome erklärt.

Schulz suchte nun darzulegen, daß das Stroma und der Alveoleninhalt beim Karzinom und Sarkom in bezug auf die Ernährungsverhältnisse nicht gleichwertig wären. Das Stroma ist der gefäßtragende, ernährende Teil, die Alveolen der ernährte, wuchernde Teil. Beim Sarkom sind beide Bestandteile gleichwertig, beim Karzinom überwiegt aber die Alveolenbildung.

[1]) Über die Entwicklung des vernarbenden Brustkrebses. Virchow's Archiv, Bd. 61, 1874, p. 241.

[2]) Wiener med. Jahrb., III, p. 285.

[3]) Vorlesungen über allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien 1883, S. 453.

[4]) Über sekundäre Krebsentwicklung im Diaphragma. Virch. Arch., Bd. 66, 1876, S. 154.

[5]) Virchow's Archiv, Bd. 59, S. 191.

[6]) Archiv d. Heilkunde, 1875, Bd. XV u. Bd. XVII, 1876, Heft 1.

[7]) Med. Chir. Transactions, Bd. XVII, 1832, p. 68. (Vgl. auch Bd. II, S. 242.)

*) Vgl. auch: Arch. d. Heilkunde, 1874, Heft 3 u. 4, wo Schulz auch das Desmoidkarzinom vom Bindegewebe ableitete und zugleich diesen Tumor mit Hodgkin's Krankheit identifizierte.

Das Endothelkarzinom hat eine ebenso zerstörende Wirkung wie das Epithelkarzinom und wuchert innerhalb des Lymphgefäßnetzes. Jedoch verhält sich beim Epithelkrebs der Lymphgefäße die Masse wie eine injizierte und läßt sich leicht entfernen, beim Endothelkrebs haftet sie fester. Die Endothelzellen sind beim Epithelkrebs normal, beim Endothelkrebs gewuchert. Die Epithelkugeln beim Epithelialkrebs verhornen, beim Endothelkrebs verkalken sie, so daß Virchow sie „Psammome" nannte.

Auch spätere Beobachter hielten an der Existenz eines Endothelkrebses fest[1]).

M. Böhme[2]) beschrieb z. B. unter der Bezeichnung „Sarkokarzinom" der Pleura einen Krebstumor, der von den Endothelien der Lymphgefäße ausgegangen war. (Nachweis von Rußpartikelchen in den neoplastischen Zellen, Verschleppung des Rußes findet nur durch die Lymphbahnen statt.)

F. Neelsen[3]) und E. Boström[4]) behaupteten, daß eine Umwandlung von Endothelzellen in Krebszellen an Ort und Stelle infolge entzündlicher Vorgänge stattfinde, und noch im Jahre 1888 hielt O. Lubarsch[5]) die Köster'sche Lehre anscheinend für eine der bestbegründeten Theorien.

Obgleich Lubarsch einen Tumor vor sich hatte (Darmtumor), der in allen Einzelheiten die Eigentümlichkeit aufwies, die Köster zur Begründung seiner Theorie angeführt hatte, gelang es Lubarsch doch den Ausgangspunkt der Geschwulst von den Lieberkühn'schen Krypten, d. h. also von den Deckepithelien des Darmes, nachzuweisen. Die Köster'schen Bilder beweisen, nach Lubarsch, nichts anderes, als daß der Krebs in die Lymphbahnen hineinwuchert. Was Köster als primären Vorgang ansprach, hielt Lubarsch für eine sekundäre Erscheinung.

Die Epitheltheorie Waldeyer's behauptete allmählich das Feld; neben derselben fand allerdings auch die Köster'sche Endotheltheorie viele Anhänger.

Dagegen fand die Müller'sche Infektionstheorie (vgl. S. 249) nur noch in R. Maier[6]) einen Verteidiger, der die Hypothese aufstellte, daß durch eine Art Fermententwicklung das Bindegewebe zur Wucherung und zur Produktion von Epithelzellen angereizt werde.

Die Classen'sche Theorie (vgl. S. 246) fand nur wenige Anhänger.

G. und Fr. E. Hoggan[7]), die mittels Goldinjektion bei einem aus einem Nävus hervorgegangenen Cancer die Lymphgefäße sichtbar machten, fanden, daß die Knötchen um die Lymphgefäße herumwachsen; die in die Gefäße gelangten Krebszellen infizieren das Endothel, dieses die um die Gefäße sich ansammelnden Wanderzellen, die dann die Hauptmasse des Karzinoms ausmachen.

Auch Alexander Belopolsky[8]) (Moskau) bekannte sich als An-

[1]) Wir kommen noch späterhin auf diese Frage zurück.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 81, 1880, S. 181.

[3]) Deutsches Archiv f. klin. Med., XXXI, 1882, p. 375. Untersuchungen über Endothelkrebs — Lymphangitis carcinomatosa.

[4]) Das Endothelcarcinom. I.-D. Erlangen 1876.

[5]) Über primären Krebs des Ileum usw. Virchow's Archiv, 1888, Bd. 111, S. 280. Wir kommen auf diese Arbeit noch späterhin zurück.

[6]) Über sarkomatöse und krebsige Degeneration und über Krebsbildung überhaupt. Virchow's Archiv, Bd. 70, p. 378.

[7]) Études sur le rôle des lymphatiques de la peau dans l'infection cancéreuse. (Arch. de Physiol. norm. et pathol., II, Serie VII, p. 284.)

[8]) Die Entwicklungsgeschichte und Theorie der krebsigen Entartung der Gewebe. Moskau 1881. (28 S. 8°.)

hänger der Classen'schen Theorie, und zwar stellte er sich die Entstehung des Krebses nach der Classen'schen Theorie folgendermaßen vor:

Zuerst findet eine Ektasie der Blutgefäße (Kapillaren) statt, dann eine Emigration farbloser Blutkörperchen, die sich als Infiltration der Gewebe mit kleinen, runden, plasmaarmen Zellen darstellen.

Ferner findet eine Verstopfung der Blutgefäße mit farblosen Blutkörperchen statt und ebenso eine solche der Lymphgefäße = Thrombose, — schließlich eine Umwandlung von Gefäßendothelien in Epithelien.

Noch im Jahre 1886 behauptete Schöbl[1], die Entstehung von Krebszellen aus ausgewanderten Leukozyten beobachtet zu haben, und Sappey[2] beschuldigte direkt die großen, fettig degenerierten, farblosen Blutkörperchen, die er im Venenblut in der Umgebung von Medullarkrebsen vorfand, als Ursache der Krebse.

Hingegen bekämpfte Th. Langhans[3] sowohl die Köster'sche als auch die Classen'sche Lehre.

Trotz aller dieser Einwände wurde die Waldeyer'sche Epitheltheorie doch von der Mehrzahl der deutschen Autoren als richtig anerkannt und fand durch die Lehrbücher von Ziegler, Birch-Hirschfeld, Orth, Perls u. a., und späterhin durch die speziellen Arbeiten von Herrmann und Lesur[4], Karl Schuchardt[5], G. Hauser[6] u. a. allgemeine Verbreitung.

Auch Virchow[7], der Hauptgegner der Waldeyer'schen Lehre, mußte schließlich in dem gegen Klebs gerichteten, polemischen Artikel zugeben, daß die Zellularpathologie auf Zuwachs berechnet sei, indem er an der betreffenden Stelle sagt:

„Herr Klebs irrt sich, wenn er annimmt, die Auswanderung der farblosen Blutkörperchen, die Entwicklung der Krebszellen aus präexistierenden Epithelzellen, oder gar die Bakterien seien ungeeignet, als ein Zuwachs betrachtet zu werden. Wie sonderbar! Zellen aus dem Blut wandern aus und machen allerlei, Zellen des Epithels wuchern, bis ein Krebs da ist, Bakterien, d. h. kleinste Sonderorganismen, mindestens von der Dignität, wenn nicht mit der Ausstattung von Zellen, erzeugen Störungen, — sind das nicht lauter zelluläre Vorgänge?"

Allein, ganz befreunden konnte sich Virchow nicht mit der Epitheltheorie, und noch im Jahre 1884 erhebt er Einwände gegen dieselbe[8], indem er als Beispiel gegen diese Theorie die Beobachtung anführt, daß er z. B. Epidermisinseln auf großen Hautgeschwüren, welche von der umgebenden Epidermis ganz getrennt waren, habe entstehen sehen.

„Ich meinerseits", sagt er (S. 430), „bin noch jetzt überzeugt, daß auch Geschwülste von epithelialem Bau durch Metaplasie aus Geweben der Bindegewebssubstanz hervorgehen können."

Virchow beobachtete z. B., wie bei einem Gallertkrebs, der außer-

[1]) Deutsche med. Wochenschrift, 1886, Nr. 50.

[2]) Recherches sur le cancer (Comptes rend., T. 97, Nr. 14).

[3]) Archiv f. Gynäkologie, 1875, Bd. 8, S. 181.

[4]) Contribution à l'anatomie des épithéliomas de la mamelle. Journ. de l'anat. et de la physiol., 1885, T. 21, p. 100.

[5]) Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, 1885, Nr. 257, Abt. Chirurgie.

[6]) Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprozeß und dessen Beziehung zur Entwicklung des Magenkarzinoms. Leipzig 1883. (7 Tafeln.)

[7]) Krankheitswesen und Krankheitsursachen. Virch. Arch., Bd. 79, 1880, S. 5.

[8]) Über Metaplasie. Vortrag auf dem internationalen mediz. Kongreß in Kopenhagen. Virchow's Archiv, Bd. 97, 1884, S. 410.

halb der Schleimhäute versetzt worden war, im Netz neue, Epithel enthaltende Alveolen aus den Läppchen des Fettgewebes sich entwickelten!

Unter Metaplasie verstand Virchow eine Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters.

Das subkutane Schleimgewebe des Fötus z. B. findet sich beim Erwachsenen nicht mehr, aber es lebt fort in einer anderen Gestalt, nämlich als Fettgewebe.

Ähnlich verhält es sich auch mit dem Zeitknorpel, der aufhört zu existieren, aber seine Elemente bestehen fort als Mark- oder Knochenkörperchen.

In diesen Wechselgeweben finden wir (Zellularpath. S. 70) also eine Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters.

Diesen Vorgang nannte Virchow also eine Gewebsumwandlung, Metamorphose, Metaplasie.

Auch späterhin noch verhielt sich Virchow gegen die Epitheltheorie ablehnend. In dem Artikel: Zur Diagnose und Prognose des Karzinoms[1]) erklärte er die Frage, ob das Epithel der Krebsalveolen von präexistierendem Oberflächenepithel abzuleiten sei, oder ob es primär aus den tieferen Schichten entstanden sei, als unentschieden.

Auch die Anhänger der Epitheltheorie erkannten nicht alle Schlußfolgerungen und Definitionen, die Waldeyer auf Grund der Epitheltheorie gab, als richtig an.

Besonders wurde die Definition Waldeyer's, daß das Karzinom eine „atypische, epitheliale Neubildung“ wäre (vgl. S. 236), einer heftigen Kritik unterzogen.

Als erster trat gegen diese Definition ein Anhänger der Köster'schen Lehre, nämlich Richard Schulz[2]) auf, der den Nachweis geführt zu haben glaubte, daß das Desmoidkarzinom eine atypische Bindegewebsneubildung wäre. (Vgl. auch S. 279 Anm.)

Aber auch die Verteidiger der Epitheltheorie stießen bei dieser Definition des Krebses auf Schwierigkeiten. Schon der einfache „Klavus“, der doch auch ein Gebilde von einer atypischen Epithelneubildung repräsentiert, widersprach der Waldeyer'schen Definition.

Man half sich bei der Erklärung dieser Gebilde damit, daß man auf die Thiersch'sche Theorie von dem Zustandekommen des Krebses zurückgriff.

So glaubte z. B. E. v. Bergmann[3]), den Unterschied zwischen Krebs und Hühnerauge darin zu finden, daß beim Krebs das Bindegewebe mitwuchert; beim Hühnerauge dringen auch Epithelien in die Tiefe, aber das Bindegewebe wird verdrängt. Es spielt sich hierbei ein ähnlicher Vorgang ab, wie bei der Bildung der fötalen Organe. Hier hält der Prozeß bestimmte Grenzen inne, beim Krebs aber handelt es sich um eine ziellose Wucherung. Auch sonst stellte sich v. Bergmann in bezug auf die Entstehung des Krebses vollständig auf den Thiersch'schen Standpunkt. Das Bindegewebe erleidet eine Schwächung, und alle Momente, welche das Gleichgewicht zwischen Epithel und Bindegewebe stören, müssen, nach v. Bergmann, als Ursache des Krebses betrachtet werden.

[1]) Virchow's Archiv, 1888, Bd. 111, S. 1.
[2]) Archiv der Heilkunde, 1874, Heft 3/4.
[3]) Ursprung des Krebses (Festrede Dorpat, 12. Dez. 1875).

Am eingehendsten beschäftigte sich jedoch speziell mit dieser Frage Carl Friedländer[1]).

Er war ein unbedingter Anhänger der Epitheltheorie. Epithel kann nur aus präformiertem Epithel entstehen, und die von einzelnen Forschern, z. B. von J. Arnold[2]) und Virchow[3]), mitgeteilten Beobachtungen von den inselförmigen Epithelhaufen in Granulationsgeweben haben keine Beweiskraft, da auch diese anscheinend isolierten Epithelien nur von losgetrennten Epithelien aus dem Mutterboden entstehen.

Friedländer machte seine Epithelstudien hauptsächlich an granulierenden und ulzerierenden Flächen, die keine Heiltendenz zeigten. In Fistelgängen konnte er oft typische Epithelnetze beobachten. Die Epithelien dringen in fein verzweigten Sprossen auch in die Tiefe.

Eine Epithelwucherung kommt, nach Friedländer, überall da vor, wo das Epithel mit einer freien, nicht epithelbekleideten Oberfläche in Berührung kommt.

Atypische Epithelwucherung konnte Friedländer auch beim Lupus konstatieren. Auch bei dieser Krankheit kommen Epithelinseln vor, so daß anatomisch der Lupus oft nicht vom Kankroid unterschieden werden kann. Nur der klinische Verlauf entscheidet. Ebenso fand Friedländer bei der Lepra derartig atypische Epithelwucherungen.

Solche atypischen, epithelialen Bildungen konnte späterhin Zieler[4]) in den Papillae circumvallatae der menschlichen Zunge regelmäßig nachweisen. Weit verzweigte Epithelzapfen mit Epithelperlen fand Zieler bei normalen Papillen; nur die Reaktionserscheinungen in der Umgebung fehlten.

Diese Befunde hatte allerdings schon vor Zieler auch Schaffer[5]) beschrieben, doch glaubte letzterer, diese Gebilde als Anfang eines Karzinoms deuten zu müssen, was Zieler bestreitet.

Atypische Epithelwucherungen konnte auch Pindikowski[6]) bei einem Naevus pigmentosus cyst. der Bindehaut nachweisen.

Die atypische Epithelwucherung allein, reicht also zur Diagnose „Krebs" nicht aus. Das Epitheliom ist, nach Friedländer, ein rein anatomischer Begriff, und bedeutet einen Tumor, der im wesentlichen aus epithelialer Substanz besteht.

Jeder Krebs ist wohl eine atypische Epithelbildung, aber nicht jede atypische Epithelbildung Krebs!

Friedländer definierte den Krebs (S. 33) als eine Neubildung von lokal fressendem Charakter, der dann noch eine allgemeine Infektiosität zukommt. Charakteristisch für Krebs ist der alveoläre Bau und die Malignität. Die anatomische Diagnose allein ist also nicht ausreichend, die klinische ist mindestens von derselben Wichtigkeit, — eine Ansicht, die auch schon von anderen Forschern, wie z. B. von Billroth[7]), ausgesprochen wurde.

Solange die Geschwulst nicht Metastasen bildet und kein Weiterfressen stattfindet, will Friedländer die Bezeichnung „Epitheliom" angewendet wissen.

---

[1]) Über Epithelwucherung und Krebs. Straßburg 1877, 57 S. mit 2 Tafeln.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 46, S. 168.
[3]) Vgl. S. 281.
[4]) Mediz. Gesellschaft in Göttingen, 2. Mai 1901.
[5]) Wiener Sitzungsberichte, Abt. III, Bd. 106.
[6]) Archiv für Augenheilkunde, Bd. 42, 1901, S. 296.
[7]) l. c. S. 264.

Erst das destruierende Epitheliom wird zum Cancer.

Die Thiersch-Waldeyer'sche Epitheltheorie allein, ist also zur Erklärung für die Entstehung des Krebses nicht ausreichend; denn, nach Friedländer, sieht man auch bei Lupus und Lepra atypische Epithelwucherungen auf die Kutis beschränkt bleibend. Überall da, wo Reizzustände vorkommen (Phthisis, Leberzirrhose), kommen auch in epithelialen Partien Wucherungsprozesse vor.

Die atypische Epithelwucherung hat, nach Friedländer, überhaupt nichts Pathologisches an sich. Wir beobachten sie überall da, wo innerhalb oder in der Nachbarschaft der das Epithel tragenden Membranen Neubildungsvorgänge sich abspielen, welche zur Bildung von Granulationsgewebe oder von spezifischer Tumorsubstanz führen.

Weshalb aber gerade beim Krebs eine Wucherung in die Tiefe, und nicht nach der Oberfläche stattfindet, — dafür ist eine Erklärung bisher nicht gefunden worden.

Es muß noch ein anderes Moment hinzukommen, welches die Malignität hervorruft.

„Ob die Krebszellenstränge und Alveolen", sagt Friedländer (S. 37), „veränderte Lymphgefäße darstellen, deren Endothel sich entsprechend umgewandelt habe, oder durch Epithelwucherung, oder durch direkte Umwandlung aus Bindegewebszellen, oder wie sonst immer zustande gekommen sind, — nicht darauf kommt es an, ob das Gerüstwerk und die Gefäße neuer oder alter Bildung sind, — das sind alles Fragen von morphologischem Charakter, deren Untersuchung erst in zweiter Reihe interessiert. Das alles ist noch keine Theorie des Krebses."

Das schrankenlose Wachstum, — die Malignität des Krebses hatte keine der bisherigen Theorien zu erklären vermocht, weder die histogenetische Heterologie (Umwandlung von Bindegewebszellen in Epithelzellen), noch die atypische Epitheltheorie, deren Unrichtigkeit Friedländer nachgewiesen hatte. Die Zellularpathologie reichte also zur Erklärung dieses Problems nicht aus.

Vom morphologischen Standpunkt war durch die Epitheltheorie eine feste Basis geschaffen worden, aber mehr für die Forschungen der Pathologischen Anatomen als für den Kliniker, und so stehen wir auch zu dieser Zeit noch, in bezug auf die Ätiologie des Krebses, vor einem ungelösten Rätsel.

Der Ausbau der Bindegewebs-, Epithel- und Endothel- resp. Leukozytentheorie in der Krebspathologie war hauptsächlich ein Werk deutscher Forscher.

Betrachten wir nun, wie sich die ausländischen Krebsforscher, besonders die französischen, die doch vorher eine führende Rolle in der Krebsforschung einnahmen, zu diesen von der deutschen Schule ausgehenden Lehren stellten.

Auch hier finden wir, ebenso wie in Deutschland, Anhänger der mannigfachsten Theorien.

Der Unterschied in der Auffassung der Zellbildung zwischen den französischen und deutschen Autoren war jedoch der, daß erstere teilweise noch auf dem Boden der Blastemtheorie standen.

So glaubten noch im Jahre 1865 Robin[1]) und Cornil[2]) an die freie

[1]) Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie, T. II. p. 266, 1865.

[2]) Contributions à l'histoire de développement histol. des tumeurs épithéliales, 1865.

Zell- resp. Kernbildung (generatio aequivoca = autogenèse Robin), und Paul Broca[1]) verteidigte selbst noch nach den Arbeiten eines Virchow, Thiersch und Waldeyer die Blastemtheorie. Nach Broca's Ansicht können sich organisierte Teile aus amorphen Exsudaten bilden. Alle Produkte des Organismus machen erst einen amorphen Zustand durch[2]).

„Toute production organisée se forme aux dépens d'un blastème."

Welcher Art dieses Blastem ist, haben wir schon (S. 163) auseinandergesetzt. Durch eine „force métabolique" werden alle normalen und pathologischen Erscheinungen hervorgerufen.

Aus dem Blastem entstehen die Zellen. Die Präexistenz der Zellen leugnet Broca. Es kann auch Gewebe direkt aus dem Blastem entstehen.

Abgesehen nun von dieser Rückständigkeit der französischen Autoren in der Zellehre, fand die Virchow'sche Lehre von der Entstehung der Krebszellen aus dem Bindegewebe den meisten Anklang und die meiste Verbreitung.

Noch im Jahre 1879 finden wir unter den französischen Autoren Anhänger der Virchow'schen Bindegewebstheorie, die diese Lehre als die einzig richtige anerkannten.

Chambard[3]) z. B. beobachtete ein Hautkarzinom, welches sich in einem angeborenen Molluskum befand; er kam zu der Ansicht, daß das Wachstum des Cancers stattfindet durch Umwandlung der Bindegewebszellen in der Nachbarschaft, und daß der Tumor selbst seine Entstehung diesem Gewebe verdankt.

Vollständige Anhänger der Epitheltheorie, d. h. also solche, die auf dem Waldeyer'schen Standpunkt stehen, daß alle Karzinome aus präexistierenden Epithelien sich entwickeln, — finden wir zu dieser Zeit unter den französischen Forschern nur wenige; Laboulbène[4]) z. B. war einer der wenigen Autoren, die die Epithelialtheorie verteidigten.

Allerdings nannten die französischen Autoren, die sich zur Epitheltheorie bekannten, alle Karzinome „Epitheliome".

Unter dieser Bezeichnung, die früher, wie wir gesehen haben, nur für das Kankroid angewendet wurde, verstanden die französischen Forscher solche Geschwülste, welche ihre Entstehung einer abnormen Wucherung der Epithelzellen (der äußeren Haut und der Schleimhaut) verdanken. So faßte z. B. Ch. Robin das Enzephaloid, den Squirrhe und das Kankroid unter dem Namen „Epitheliom" zusammen.

Wir müssen diese Wandlung in der Krebsbenennung bei den Franzosen im Auge behalten, um nicht irrtümlichen Auffassungen zu verfallen.

Teilweise Anhänger der Epitheltheorie waren besonders Cornil[5]),

---

[1]) Traité des Tumeurs. Paris 1866/69, bei P. Asselin. Der 1. Band (595 S.) dieses ausgezeichneten Werkes erschien im Jahre 1866 und enthält die allg. Pathologie, Theorien und Behandlung der Geschwülste, besonders des Krebses. Bd. II (538 S.) erschien im Jahre 1869 und behandelte die Zysten, Adenome, Odontome, Lipome. Vgl. auch S. 118 und S. 163.

[2]) Bd. I, S. 46.

[3]) Note sur un cas de cancer primitif de la peau (Travaux du labor. d'histologie du Collège de France, 1879/80, p. 99—122, Pl. IV).

[4]) Nouveaux éléments d'anat. pathol. Paris 1879.

[5]) l. c. S. 284. Vgl. auch: a) Recherches sur la structure de la muqueuse du col utérin (Journ. de l'anat., 1864, p. 386); b) Mém. sur les tumeurs épithéliales du col de l'utérus (Journ. de l'anat., 1864, p. 472ff. u. 627ff.); c) Sur la production des tumeurs épithéliales sur les nerfs (Journ. de l'anat., 1864, p. 183); d) Artikel „Carcinom", Dict. Dechambre, p. 364.

Ranvier[1]) und Demouchy[2]), welche den Krebs als eine epitheliale Neubildung ansahen, die sowohl von den Drüsen, als auch vom Bindegewebe ihren Ursprung nehmen kann.

Nach Cornil verschwindet beim Drüsenkrebs die Wandung der Drüsen, und es findet eine abundante Zellwucherung in das Gewebe statt. Diese Zellen liegen frei nebeneinander in einem Netzwerk von Bindegewebsbalken und erzeugen so den alveolären Bau.

Auch in späteren Arbeiten betonten Cornil und Ranvier[3]) besonders die Wichtigkeit des Stromas beim Karzinom. Dieses sei der Typ des Bindegewebes, während das Epitheliom der Typ des Epithelgewebes wäre. Das Stroma enthält die ernährenden Bestandteile der Geschwulst, Gefäße und Lymphgefäße.

Die Lymphzwischenräume im Bindegewebe vergrößern sich und bilden unregelmäßige Alveolen mit anastomisierenden Ausläufern.

„Le carcinome", sagen die Autoren, „est une tumeur, composée d'un stroma fibreux, limitant des alvéoles, qui forment par leurs communications un système caverneux; ces alvéoles sont remplies de cellules libres, les unes par rapport aux autres, dans un liquide, plus ou moins abondant."

Der Tumor wächst aus sich heraus, oder durch kontinuierliches, oder diskontinuierliches Ergreifen der Nachbargewebe. Die Drüsen brauchen nicht immer karzinomatös zu entarten und zeigen oft nur eine entzündliche Reaktion.

Die französischen Forscher standen aber zu dieser Zeit, wie wir schon vorhin erwähnt haben, fast alle noch auf dem Boden der Blastemtheorie. Als diese nun durch die Arbeiten Virchow's und seiner Schüler stark erschüttert wurde, griff Robin, der, wie wir schon an einer anderen Stelle erörtert haben (S. 223), einer der ersten Autoren war, der den epithelialen Ursprung vieler Geschwülste betonte, auf eine andere Hypothese zur Stütze der Blastemtheorie zurück.

Er behauptete[4]), daß, wenn der Krebs entsteht, das aus der Verflüssigung der Embryonalzellen hervorgehende Blastem schon vorhanden ist, und dann geht die Substitution der dem Tumor eigenen Elemente für die normalen des Gewebes, in welchem er entspringt, vor sich.

Diese Robin'sche Substitutionstheorie fand allerdings nicht viele Anhänger.

Die meisten französischen Autoren huldigten der sogenannten „Théorie mixte", d. h. der Entstehung des Krebses, sowohl aus dem Epithel, als auch aus dem Bindegewebe. Die erste Art bezeichneten sie also als „Epitheliom", das dem Waldeyer'schen Karzinom entsprach, die zweite Art nannten sie „Karzinom", entsprechend der Virchow'schen Theorie von dem Ausgangspunkt des Krebses.

Labbé und Coyné[5]) und Lanceraux[6]) waren Anhänger dieser „Theorie mixte".

Die Abstammung des Krebses von den Endo- und Perithelien der Blutgefäße verteidigte Démiéville[7]) (Assistent von Langhans in Bern).

[1]) Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, 1866.
[2]) L'épithéliome pavimenteux. Paris 1867, mit 2 Tafeln.
[3]) Manuel d'Histolog. pathol., 1873.
[4]) Artikel Cancer. Dict. 1865.
[5]) Traité des tumeurs bénignes du sein. Paris 1876.
[6]) Traité d'Anat. pathol. Paris 1879.
[7]) Über die Pigmentflecke der Haut. Virchow's Archiv, Bd. 81. 1880, S. 333.

Die englischen Autoren faßten den Begriff Krebs nicht präzise genug. Unter „Cancerous growth" verstanden sie alle möglichen Neoplasmen, wie Lymphom, Sarkom usw.

Die deutschen Forschungen blieben auch hier nicht ohne Einwirkung; allein keine von den aufgestellten Theorien über die morphologische Entstehungsart des Krebses hatte hier die Oberhand gewonnen.

Wir finden unter den englischen Autoren noch im Beginn der 80er Jahre Anhänger der Bindegewebstheorie, z. B. in Creighton[1]). Dieser Forscher behauptete, daß das in Wucherung geratene Drüsenepithel die Membrana propria durchbricht und das umgebende Gewebe infiltriert. Dann aber wandeln sich die Bindegewebszellen durch Infektion von seiten dieser Epithelzellen in Krebszellen um, und da dies an vielen Punkten selbständig vor sich geht, so entsteht der alveoläre Bau. (Vgl. auch die Infektionstheorie von W. Müller, S. 249.)

Die Epithelialtheorie allein, hatte noch keinen Eingang bei den englischen Krebsforschern gefunden. Die meisten Autoren huldigten auch hier einer „Théorie mixte", und besonders erfreute sich, neben der Epithelialtheorie, die Classen'sche Lehre großer Beliebtheit.

Woodward[2]) z. B. schloß sich vollständig der Classen'schen Theorie von der Entstehung der Krebszellen aus ausgewanderten, weißen Blutzellen an, während George Thin[3]) Anhänger der Epithel- und der Classen'schen Theorie war.

Auf den Virchow'schen Standpunkt, daß ein Epitheliom erst dann entstehe, wenn die Wucherung die Grenzen des betreffenden Gewebes überschritten hätte, stellte sich H. Arnott[4]).

Die Köster'sche Theorie fand einen Vertreter in Hogyan[5]), der eine karzinomatöse Umwandlung der Lymphendothelien beobachtet haben wollte.

Bemerkenswert aus dieser Zeitepoche der englischen Krebsforschung ist eine von Campbell de Morgan[6]), einem hervorragenden, englischen Chirurgen, aufgestellte Theorie, die allerdings erst viel später, wie wir noch weiterhin sehen werden, von Grawitz und seinen Schülern ausgebaut wurde. Morgan ist ein Verteidiger der lokalen Entstehung des Krebses. Charakteristisch für den Beginn der Erkrankung wäre die regellose Anhäufung von großen Zellen, die ohne Membran vom Nachbargewebe abgesondert sind. Morgan hält diese Zellen für embryonaler Natur und nennt sie „Schlummerzellen", die durch einen Reiz erst zur Wucherung angeregt werden.

Das Endotheliom. Weitere Modifikation der Remak'schen Keimblätterlehre. Genauere Untersuchungen über die Abstammung des Endothels und Epithels.

Trotzdem die Epitheltheorie alle übrigen Theorien verdrängte, schien die Virchow'sche Lehre doch noch eine scheinbare Stütze in dem Endothelkrebse zu finden, dessen histogenetischer Ursprung aus den

[1]) On the infection of the connective tissue in scirrhous cancers of the breast (Journ. of anat. and physiol., XIV, p. 29).
[2]) Smithonian miscell. collect. 266 (vgl. Schmidt's Jahresber., Bd. 185).
[3]) Brit. med. Journ., 1. April 1876.
[4]) Cancer its varieties, their histology and diagnosis. London 1872 (Med. Times and Gaz., 20./4. 1872).
[5]) Transact. of pathol. Soc., XXIX, p. 384.
[6]) 1811—1876. Wir kommen auf diesen Forscher bald noch ausführlicher zurück. The origin. of cancer. London 1872.

Lymphgefäßendothelien von guten und sorgfältigen Beobachtern nachgewiesen werden konnte.

Wir haben gesehen, wie Köster den Nachweis zu führen versucht hat, daß alle Karzinome von den Endothelien der Lymphgefäße ihren Ausgangspunkt nehmen, durch direkte Umwandlung der Endothelien in Epithelien; — wir haben ferner gesehen, daß Waldeyer die Köstersche Lehre zu widerlegen suchte, obwohl er die Möglichkeit nicht bestritt, daß auch in seltenen Fällen vom Endothel eine Geschwulst ausgehen könne, jedoch handle es sich dann nicht um ein Karzinom, sondern um ein „Lymphangioma medullare".

Es kamen dann viele kasuistische Mitteilungen über Geschwülste, die von den Endothelien ihren Ursprung nehmen; bald aber entstanden auch Zweifel über die echte Geschwulstnatur dieser pathologischen Erscheinungen. Neelsen (S. 280) hielt den Endothelkrebs für eine „Infektionsgeschwulst", bei der die Endothelzelle durch eine Entzündung an Ort und Stelle sich umwandle, und diese Anschauung fand bei Klinikern und Anatomen großen Anklang.

Unter den verschiedenartigsten Bezeichnungen wurden nun diese, von den Endothelien ausgehenden Tumoren beschrieben.

Waldeyer[1]) nannte eine solche Geschwulst „Lymphangioma medullare", — als „Pleuritis carcinomatosa" wurde sie von M. Perls[2]) beschrieben, — als „Lymphangitis carcinomatosa" von Schottelius[3]), als „Lymphangitis proliferans" von Schweninger[4]), als „Lymphangitis hyperplastica" von Baumgarten[5]), der bei einfachen, entzündlichen Prozessen eine eigentümliche Veränderung der Lymphgefäßendothelien der Darmwand beobachtete, wobei dieselben ein epithelähnliches Aussehen erhalten sollen.

Erst in neuerer Zeit wurde wieder die echte Geschwulstnatur dieser, von den Endothelien ausgehenden Affektionen betont.

Die Schwierigkeit bei der Lösung dieser Frage beruhte, wie wir gesehen haben, hauptsächlich darin, daß man bis jetzt noch allgemein an der von Remak und His begründeten Keimblätterlehre festhielt. Hielt doch noch im Jahre 1887 J. E. Alberts[6]) eine rationelle Einteilung der Geschwülste nur auf Grund der His'schen Dreikeimblätterlehre für möglich; demnach teilte er die Geschwülste ein:

I. In Epitheliome (Papillome, Adenome, Zysten, Karzinom);
II. in Bindegewebstumoren (Fibrom, Lipom, Chondrom, Osteom. Sarkom, Angiom, Myom, Neurom, Gliom) und
III. in Misch- und teratoide Geschwülste.

Dieselbe Einteilung machte auch E. Ziegler noch in der 7. Auflage seines Lehrbuchs der allgemeinen, pathologischen Anatomie, nur daß er die zweite Gruppe direkt von dem mittleren Keimblatt ableitete, obwohl, wie wir bald sehen werden, auch vom mittleren Keimblatt Epithelien hervorgehen.

[1]) Vgl. S. 255.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 56, 1872, S. 437.
[3]) Fall von primärem Lungenkrebs. I.-D. Würzburg 1874.
[4]) Annalen des städt. allg. Krankenhauses. München 1878, Bd. I. Vgl. auch A. Fränkel, Berliner klin. Wochenschr., 1892, Nr. 21. Ehrich: Über das primäre Bronchial- und Lungenkarzinom. I.-D. Marburg 1891. Japha: Über primären Lungenkrebs. I.-D. Berlin 1892.
[5]) Zentral-Blatt für d. med. Wiss., 1882, Nr. 3.
[6]) Das Carcinom in historischer und experimentell pathologischer Beziehung. Jena 1887.

Auf dieser Lehre fußte ja auch die von Thiersch und Waldeyer aufgestellte Epithelialtheorie, und es war nach diesen Autoren fast ausgeschlossen, daß auch vom Endothel, das vom mittleren Keimblatt seinen Ursprung nimmt, ein echtes Karzinom sich entwickeln könne.

Eine Modifikation hatte diese Keimblattlehre schon, wie wir gesehen haben (S. 251), durch Bambeke und Goette erfahren, indem letzterer z. B. bei der Forelle aus dem umgeschlagenen, oberen Keimblatt auch das mittlere hervorgehen läßt.

Eine vollständige Umwälzung in der Lehre von den Keimblättern wurde aber durch die Untersuchungen von O. u. R. Hertwig[1]) herbeigeführt.

Remak und His hatten die drei Keimblätter, die nach ihrer Lehre direkt aus der Furchung hervorgehen, als gleichwertig angesehen. Späterhin aber fand man, daß das mittlere Keimblatt erst sekundär durch Abspaltung von dem inneren Keimblatte sich bilde.

Die neueren Forschungen Hertwig's ergaben, daß in Wirklichkeit nur zwei Keimblätter vorhanden sind.

I. Das äußere Keimblatt.

Aus diesem entwickeln sich die Epidermis, Haar, Nägel, Epithel der Hautdrüsen, zentrales Nervensystem, Epithel der Sinnesorgane und die Linse.

II. Das primäre, innere Keimblatt.

1. Darmdrüsenblatt oder sekundäres, inneres Keimblatt (aus diesem entwickelt sich das Epithel des Darmkanals und der Harnblase);
2. die mittleren Keimblätter.
   - A. Ursegmente,
     aus diesen entsteht die quergestreifte, willkürliche Muskulatur.
   - B. Seitenplatten,
     aus diesen entwickeln sich das Epithel der Pleuroperitonealhöhlen, die Geschlechtszellen und die epithelialen Bestandteile der Geschlechtsdrüse, das Epithel der Niere und des Harnleiters;
3. die Chordaanlage;
4. der Mesenchymkeim oder das Zwischenblatt; aus diesem entwickeln sich die Bindesubstanzen, die Gefäße, das Blut, die lymphoiden Organe, die glatte und quergestreifte, nicht willkürliche Muskulatur.

Auch aus diesen neuen Forschungen in der Entwicklungsgeschichte ergibt sich die Tatsache, daß keine von diesen Anlagen in die andere übergeht, sobald sie differenziert sind; aus Bindegewebe kann durch Metaplasie niemals Epithel entstehen.

Die scharfe Abgrenzung zwischen Endothel und Epithel ließ sich nach diesen Ergebnissen nicht mehr so genau durchführen. Allgemein anerkannt wurde der Ursprung des Epithels der Leibeshöhlen aus den Seitenplatten (II. 2. B. der Hertwig'schen Tabelle), also aus einem Teile des mittleren Keimblattes, das daneben noch wahre epitheliale Gebilde liefert, nämlich das Epithel der Geschlechtsdrüsen, Nieren und Ureteren.

[1]) O. und R. Hertwig: Die Cölomtheorie. Versuch einer Erklärung des mittleren Keimblattes. Jena 1881, und O. Hertwig: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere, 1886, I. Abt., S. 138ff.

Man bezeichnete nunmehr als Endothel die Auskleidungszellen der Saftspalten, Lymph- und Blutgefäße, hingegen war es fraglich, ob die Zellen der Pleura und des Peritoneums dazu gerechnet werden dürften. Die Autoren waren sich auch jetzt noch nicht einig, woher das Endothel stammt.

E. Ziegler[1]) zählte den von den serösen Häuten ausgehenden Endothelkrebs zu den echten Epithelialkrebsen, indem nach seiner Behauptung dieses Endothel, als den Cölomsäcken ursprünglich angehörig, den Epithelien im engeren Sinne zuzuzählen sei.

Weitere Untersuchungen von C. K. Hoffmann[2]) bei Acanthias vulgar. zeigten, daß nicht nur das Endothel des ganzen Gefäßsystems dem Hypoblast entstammt, sondern daß auch Herz, Aorta, Venae omphalo-mesaraicae und der Truncus arteriosus nichts anderes als abgeschnürte Stücke des Urdarms seien.

Hypoblast, Mesoblast und Epiblast hatte His[3]) als Archiblast zusammengefaßt, der von der Eizelle selbst herrührt, während der Parablast aus akzidentellen Wanderzellen herstammt.

Waldeyer[4]) wies dann nach, daß auch der Parablast von der Eizelle herrührt, teilte aber trotzdem die Gewebe ein in archiblastische (Epithel-, Muskel-, Nervengewebe) und parablastische (Bindesubstanzen und Gefäße).

Klebs[5]) wandte diese Einteilung auch auf die Geschwülste an und unterschied „Archiblastome" und „Parablastome".

Aber David v. Hansemann[6]) weist mit Recht auf das Irrtümliche dieser Einteilung hin.

Logischerweise hätte Klebs unter Archiblastome die Adenome, Karzinome, Myome, Neurome und Gliome abhandeln müssen, dies tat er aber nicht, sondern er identifizierte Mesoblast mit Parablast.

Die meisten Autoren hielten, ebenso wie Hansemann, den Archiblasten mit dem Epithel für identisch.

Genetisch ließ sich also eine scharfe Grenze zwischen Endothel und Epithel nicht ziehen.

Auch der Epithelbegriff hat allmählich eine Wandlung erfahren. Ursprünglich verstand man, wie wir gesehen haben, unter Epithel eine bestimmte Zellart, und man war der Meinung, daß man es jeder Zelle ansehen könne, ob sie eine Epithelzelle sei.

Viel trug zu dieser Ansicht Virchow's[7]) Bezeichnung „epitheloide Zelle" bei, die seinerzeit von Virchow für die großen Zellen in den Tuberkeln in die Pathologie eingeführt wurde. Virchow bedauerte späterhin, wie David v. Hansemann mitteilte, diesen Ausdruck erfunden zu haben, da er zu Mißverständnissen führte. Die Situation ist bei der Definierung der Epithelzelle die Hauptsache. Nach Hansemann verstand man zuerst unter Epithel ein kleines Häutchen, das sich in der Umgebung der Brustwarze abziehen ließ (Ruysch[8])). Dann wurde die Bezeichnung auf die Auskleidung des Verdauungstraktus und endlich auf alle eine Fläche oder einen Hohlraum auskleidenden Zellschichten übertragen.

[1]) Lehrbuch der allgemeinen und spez. pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 217.
[2]) Morph. Jahrb., 1893, Bd. 19, Heft 4.
[3]) Archiv f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., 1882.
[4]) Archiv f. mikroskopische Anatomie, 1883, Bd. 22, S. 1.
[5]) Allgemeine Pathologie. Jena 1889.
[6]) Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste, 2. Aufl. Berlin 1902 (268 S. gr. 8° mit 106 Figuren), S. 9, 11.
[7]) Geschwulstlehre, Bd. II, S. 641.
[8]) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 11, 1857, S. 465. Vgl. auch S. 137 Anm. 1.

Die Verwirrung entstand erst, als man das Wort Epithel zu einer Gewebsbezeichnung machte und das Endothel in Gegensatz zum Epithel stellte.

Die französischen Autoren gebrauchten den Endothelbegriff in diesem Sinne, auch die Epithelien der Bowman'schen Kapsel wurden von den Franzosen als Endothel bezeichnet (Cornil und Ranvier)[1].

Hansemann versteht unter Endothelien nur Zellen von bestimmter, entwicklungsgeschichtlicher Herkunft, zu denen die Zellen, die die Gefäße und die Lymphspalten auskleiden, gehören (Virchow's epitheloide Zellen).

Die Bezeichnung „Endothel" hat His in die Pathologie eingeführt (vgl. S. 221). Aber, nachdem durch genauere Untersuchungen die Keimblätterlehre wesentliche Modifikationen erlitten hatte, änderte späterhin His selbst seine Ansichten über Endothel und Epithel[2], entsprechend den Ergebnissen der neueren Forschung.

Im allgemeinen erkannten die Anatomen eine besondere Gewebsart „Epithel" nicht an, und Klaatsch[3] sagt direkt, auf Grund der neueren, entwicklungsgeschichtlichen Erfahrungen, daß Epithel sich als Auskleidung jeden Hohlraumes bilden kann, gleichgültig von welchem Gewebe, auch vom Mesoderm. Der Karzinombegriff kann also auch auf die Geschwülste der serösen Höhlen und Gefäße ausgedehnt werden.

Späterhin vertrat auch Voit[4] die Ansicht, auf Grund einer Reihe von Forschungen der letzten Jahrzehnte, daß auch die beiden primären Keimblätter, namentlich das Ektoderm, bei verschiedenen Wirbeltieren an der Mesenchymbildung einen beträchtlichen Anteil nehmen, und daß daher eine ganze Anzahl von bisher dem Mesoderm zugeschriebenen Organen auf das Ektoderm zurückgeführt werden müsse.

Es ist daher, nach Voit, die bisher angenommene Lehre von der Spezifizität der Keimblätter einer Revision zu unterziehen.

Man muß streng den Begriff der Spezifizität für Gewebe und der Spezifizität für Organe auseinanderhalten.

Die Spezifizität der Keimblätter für Gewebe ist aufzugeben, aber nicht die für Organe.

Nach den neuesten Forschungen stellt sich die Bezeichnung „Epithel" also nur als ein morphologischer Begriff dar, und es steht nichts im Wege, auch von Angioepithelien (d. h. Gefäßendothelien) zu sprechen (Hansemann[5]), Marchand[6])).

Unter Epithelien verstehen also die neueren Forscher nur Zellen in einer bestimmten Situation[7], nicht solche von bestimmten, morphologischen Eigenschaften.

Aber eine Umwandlung von Bindegewebszellen in Epithelzellen wird nicht anerkannt.

Das Charakteristische beim Epithel besteht in seiner Lagerung zu Zellverbänden. „Wenn aber diese Zellen", sagt Hansemann, „ihren Platz wechseln, wenn sie in das Innere von Geweben eindringen, sich aus

[1]) Manuel d'histologie pathol. Paris 1884.

[2]) Lecithoblast und Angioblast der Wirbeltiere. Königl. Sächs. Ges. der Wissenschaften, Bd. 26. Vgl. auch S. 251.

[3]) Über den jetzigen Stand der Keimblattfrage. Münchener med. Wochenschr., 1899, Nr. 6.

[4]) Verhandl. der Naturforschenden Gesellschaft, Freiburg i./B., 20. Febr. 1907.

[5]) l. c. S. 290 p. 12.

[6]) Verhandlungen der deutschen Pathologischen Gesellschaft, 1899, S. 53.

[7]) Übrigens hat schon Waldeyer auf diese Eigenschaft der Epithelzelle hingewiesen. Vgl. S. 251.

ihren Epithelverbänden lösen und dadurch ihre bipolare Gestalt einbüßen, die durch das Zusammenliegen der Zellen entsteht, so ist man weder berechtigt, noch imstande, sie als Epithelzellen zu erkennen und sie als solche zu bezeichnen.

Die Parenchymzellen einer Geschwulst können von Epithelien abstammen, und doch braucht die Geschwulst keine epitheliale zu sein, wenn sich die Zellen nicht wieder zu Epithelverbänden vereinigen, und andererseits können sich Zellen in einer Geschwulst zu Epithelien vereinigen, so daß die Geschwulst nach ihrer Definition eine epitheliale genannt werden muß, und doch stammen ihre Parenchymzellen von Bindesubstanzzellen."

Wir haben an dieser Stelle die Epithel- und Endothelfrage bis in die neuere Zeit hinein verfolgt und gesehen, wie sich die Auffassung über das Epithel allmählich geändert hat.

Nach dieser Abschweifung kehren wir wieder zu unserer Frage zurück: Gibt es einen Krebs, der auch vom Endothel seinen Ausgangspunkt nimmt?

Am ausführlichsten und eingehendsten beschäftigte sich zunächst mit dieser Frage Rudolf Volkmann in seiner Arbeit: „Über endotheliale Geschwülste, zugleich ein Beitrag zu den Speicheldrüsen- und Gaumentumoren"[1]).

Volkmann hält eine Einteilung der Geschwülste nach morphologischen und klinischen Gesichtspunkten nicht für richtig; nur auf der Basis der Entwicklungsgeschichte läßt sich eine rationelle Einteilung der Geschwülste vornehmen.

Die Endothelgeschwülste sind zwar eine Unterabteilung der Bindegewebsgeschwülste, nehmen aber eine Sonderstellung ein und sind ganz anders geartet wie die Sarkome.

Die Endothelien sind morphologisch und funktionell ganz besonders differenzierte Zellen.

Die Einwände, die auf Grund der neueren, entwicklungsgeschichtlichen Forschungen gemacht wurden, nach denen das Endothel nichts anderes wäre, als ein mesodermales Epithel, sind, nach Volkmann, nicht stichhaltig. Das Endothel steht zum Bindegewebe in enger Beziehung. Ein Übergang vom fertigen Epithel in Bindegewebe kommt nicht vor; das Endothel geht jedoch nicht nur im fötalen Leben häufig in Bindegewebe über, sondern auch noch späterhin, besonders das Endothel der Lymphspalten, dessen Wucherungsprodukte man als „interfaszikuläre Endotheliome"[2]) zu bezeichnen pflegt.

B. Rosinsky[3]) behauptete aber auch, den Übergang von Bindegewebe in Endothel beobachtet zu haben; jedoch wurde diese Beobachtung von vielen Autoren als nicht richtig nachgewiesen[4]). Einen Übergang von Sarkom in Endotheliom kann man vielfach beobachten, aber nie den eines Endothelioms in ein Karzinom.

[1]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 41, 1895, 180 S. mit 366 Literaturangaben. Behla schreibt in seiner Karzinomliteratur übrigens irrtümlich diese Arbeit dem genialen Chirurgen Richard von Volkmann zu. Unser Verfasser ist aber der Neffe von Richard von Volkmann.

[2]) Volkmann führte zuerst die Bezeichnung „Endotheliom" in die Pathologie ein.

[3]) Zur Lehre von den endothelialen Ovarialgeschwülsten: Zeitschr. f. Gynäk. u. Geburtshilfe, Bd. 35, 1896, S. 215.

[4]) Vgl. Max Herz: Zur Kenntnis des Endothelioms. Monatsschr. f. Gynäk. u. Geburtsh., IX, p. 158, und Amann: Über Neubildung der Cervikalportion des Uterus. München 1892.

In dieser Beziehung bekämpft Volkmann Köster's Ansicht, der alle Karzinome von den Lymphgefäßendothelien ableiten wollte. Die Wucherung der Lymphgefäßendothelien ist, nach Volkmann, nur sekundärer Natur und ohne Bedeutung.

Trotzdem aber vertraten auch in neuerer Zeit noch einige Forscher die Ansicht, daß die primäre Entwicklung des Endothelkrebses direkt von den Lymphgefäßendothelien ausgehe.

So fand z. B. A. Glockner[1]) beim Endothelkrebs der serösen Häute, daß meistens die Endothelien der Lymphgefäße, teils mit gleichzeitiger, teils auch ohne Beteiligung der Endothelien der Saftspalten, der Ausgangspunkt der Krebsbildung wären. Glockner bediente sich bei diesen Untersuchungen der Färbungsmethode mit Hämatoxylin, Eosin und Alaun-Cochenille.

Auch Mulert[2]) schrieb den Endothelien der Lymphgefäße eine aktive Rolle bei der Entstehung der Karzinome zu.

Nach Volkmann jedoch kann von den Endothelien der Lymphgefäße allein, nie ein Endotheliom sich bilden, sondern nur von den Endothelien der Saftspalten. Die anderen Autoren hätten Saftspalten und Lymphgefäße miteinander verwechselt. Die Lymphgefäßendothelien werden von den Endothelien der Saftkanäle aus zur Wucherung gereizt und wirken gleichsam wie ein infektiöser Reiz auf dieselben.

v. Recklinghausen[3]) sprach direkt von einem infizierenden Keim (kopuskulärer oder fermentartiger Natur), der gleichsam befruchtend auf die Endothelien einwirkt und sie zur Wucherung anreizt, aber Ribbert[4]) bestreitet diese Annahme; der Tumor wächst, wie wir noch späterhin erörtern werden, aus sich selbst heraus, — die Endothelien geraten nur in entzündliche Wucherung und beteiligen sich nicht am Aufbau.

Zu derselben Ansicht bekannte sich auch Borst[5]).

Welche Veränderung die Endothelzellen durch solch einen entzündlichen Reiz erleiden, beschrieb Cornil[6]).

Die platten Zellen werden kuglig, entsenden lange Fortsätze in das auflagernde Fibrin, gehen in dasselbe hinein und verbinden sich mit den Nachbarzellen, die der gleiche Reiz getroffen hat, durch Anastomose.

Nach Volkmann ist die Zahl der vorkommenden Endotheliome größer, als in den Lehrbüchern angegeben wird. Die meisten Speicheldrüsengeschwülste z. B. sind Endotheliome.

Überall, wo Endothel sich als Auskleidung befindet, kann sich auch ein Endotheliom entwickeln. Endothel findet sich nun als Auskleidung in den Saftspalten des fibrösen Bindegewebes, in den Lymph- und Blutgefäßen. (Allerdings entwickeln sich aus den Blutgefäßendothelien sehr selten Geschwülste.)

Am häufigsten nehmen die Endotheliome ihren Ursprung aus den Endothelien der Saftspalten. (Interfaszikuläre Endotheliome Acker-

---

[1]) Zeitschr. f. Heilkunde, 1897, Bd. 18, S. 209.

[2]) Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 54, S. 658.

[3]) Naturwissensch. med. Verein zu Straßburg, 19./2. 1897. Vgl. auch S. 230 und 237.

[4]) Hugo Ribbert (Zürich): „Über Rückbildung von Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste." (Bibliotheca Medica. Herausgegeben von Ponfick und Weigert. Stuttgart 1897, C., Heft 9, S. 1—74, gr. 4°.) Wir kommen auf diese Arbeit noch späterhin zurück.

[5]) Verhandl. der phys. med. Gesellschaft Würzburg, Bd. 31.

[6]) Archiv. de Méd. expér., 1897, Bd. 9, p. 9.

mann's[1]).) In der Regel jedoch ist der Ausgangspunkt des Endothelioms eine Kombination von mehreren Endothelarten, z. B. der der Saftspalten und Lymphgefäße. Auch aus dem Perithel der Blut- und Lymphgefäße können sich Neubildungen entwickeln (Peritheliome, z. B. der Pia, der Hoden usw.).

Der anatomische Bau der Endotheliome ist, nach Volkmann, eigenartig. Charakteristisch ist besonders die Anordnung der Geschwulstzellen zu Strängen und Schläuchen.

Der Beginn eines aus den Endothelien der Saftspalten sich bildenden Endothelioms ist nun, nach Volkmann, folgender:

Die Zellen werden größer, färben sich stark mit Eosin, und es findet eine lebhafte Zellteilung statt. Die Zellen liegen der Länge nach in den Spalten und werden durch gegenseitigen Druck polygonal, nur die beiden Endzellen der Reihe oder des Zellstranges laufen spindelförmig zu und gehen in die platte Zellform der benachbarten Endothelien über. Die schmalen Zellstränge verdicken sich, gehen in Zellbalken und kompakte Zellmassen über, ähnlich wie die Karzinomzapfen; aber diese stehen mit dem Bindegewebe nicht im Zusammenhang, die Endothelien sind immer erhalten, während das Endotheliom mit dem Bindegewebe in innigem Zusammenhang steht, wobei das Endothel nicht erhalten bleibt.

Die Form der Endothelien kann nun, nach Volkmann, mannigfacher Art sein, von der normalen Endothelzelle mit dem dünnen, stark abgeplatteten Protoplasmaleib und einem ovalen, relativ dicken Kern, kommen alle möglichen Übergänge zu epithelialen und bindegewebigen Formen vor.

Die für Karzinome charakteristischen „Schichtungskugeln" (zwiebelartige Form) beobachtet man auch in Endothelgeschwülsten. Die Schichtungskugeln sind, nach Volkmann, immer ein Zeichen der Degeneration, — im Zentrum findet man stets ein Degenerationsprodukt (Kalkablagerung, hyaline oder kolloide Degeneration). Die Anordnung der Zellen um solche hyaline Kugeln macht oft einen drüsenartigen Eindruck, deshalb kamen auch häufig Verwechslungen mit Drüsenepithel vor.

Eine besondere Sekretionsfunktion der Endothelzellen ist für das Wachstum des Tumors charakteristisch. Zunächst entsteht im Zentrum des Protoplasmas der Endothelzelle eine Vakuole mit einem hellen, glänzenden Tropfen, der scharf begrenzt ist. Dieser Tropfen quillt auf, vergrößert sich und nimmt allmählich das ganze Protoplasma in sich auf, der Kern bleibt als halbmondförmiger Vorsprung den kugeligen Gebilden aufliegend. Dann platzt die Membran, der flüssige Inhalt tritt als Schleim zwischen die umgebenden Zellen und komprimiert sie. Die alte Zelle wird kugelrund und bleibt erhalten, der Kern degeneriert und wird hyalin, es bilden sich hyaline Klumpen. Wir haben hier also denselben Vorgang, wie ihn Hauser und Heilmann (vgl. S. 241) bei der Entstehung des Gallertkrebses beschrieben haben; auch die Epithelzelle sezerniert ein gallertiges Produkt.

Es handelt sich bei diesem Problem nun um die Frage: Ist die Schleim- resp. Gallertproduktion ein Degenerationsprodukt der Zellen, oder ein Sekretionsprodukt derselben?

Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß die Meinungen der Autoren in dieser Hinsicht geteilt waren[2]).

[1]) Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 233/34.

[2]) Vgl. auch Sattler l. c. S. 269. Cramer: Über multiple Angiosarkome der Pia mater usw. I.-D. Marburg 1888. Ernst: Über Psammome, Ziegler's Beiträge, Bd. XI, Heft 2.

Volkmann schrieb der Endothelzelle eine aktive Schleimproduktion zu, unter Erhaltung der Zelle; durch die ausgetretenen Tropfen sehen die Zellstränge perlschnurartig aus.

Beim weiteren Wachstum der Geschwulst wird die Struktur durch kompakte Zellmassen zwar sehr verwischt, aber ein alveolärer Typus bleibt schließlich doch erkennbar.

Volkmann bestreitet ganz entschieden, daß von den Endothelien der Lymphgefäße allein, oder von denen der serösen Häute, wie dies z. B. Glockner und Mulert (vgl. S. 293) behaupteten, ein Endotheliom sich entwickeln könne[1], nur in Gemeinschaft mit den Endothelien der Saftkanäle können die Endothelien der Lymphgefäße und serösen Häute sich zu Endotheliomen entwickeln.

Ziemlich zahlreich waren die kasuistischen Mitteilungen über beobachtete Pleuraendotheliome[2].

Gerade bei dieser Form von Endotheliomen suchte man besonders zu erforschen, inwieweit die Endothelien der Pleura sich aktiv an dem Aufbau der Geschwulst beteiligen, und hier zeigte es sich nun bei genauer mikroskopischer Untersuchung, daß das Endothel der Pleura dabei oft eine vollständig passive Rolle spielt.

Man hatte bisher stets das Verschwinden des Endothels bei der Tumorbildung als ein Zeichen dafür angesehen, daß es als Basis der Neubildung diente.

L. Pollmann[3] (Erlangen) nun wies nach, daß das Verschwinden der Endothelzellen dort, wo sich Geschwulstelemente befinden, darauf zurückzuführen sei, daß jene, wenn sie mit Neoplasmazellen in Berührung kommen, anschwellen und so in ihrer Form von den letzteren nicht unterschieden werden können, da die Geschwulstzellen den Habitus der gereizten Endothelzellen besitzen.

Zwischen einem von den Epithelien und einem von den Endothelien ausgehenden Reiz besteht auch, nach Pollmann, ein großer Unterschied.

Wenn z. B. Epithelien in die Saftspalten des Bindegewebes hineinwuchern, dann geraten die Zellen der Saftspalten in eine lebhafte Wucherung. Nach einiger Zeit aber nehmen sie die Form an, die ihnen physiologischerweise in Berührung mit Epithelien zukommt: sie legen sich als häutchenförmige Gebilde zwischen Epithel und Stützsubstanz. Wenn aber Endothelzellen in die Saftspalten gelangen. so üben sie einen

---

[1]) Außer den S. 280ff. angeführten Autoren, huldigten dieser Ansicht noch: Eppinger (Pleuraendotheliom), Prager med. Wochenschr., 1876, S. 82, und Rossier (Contribution à l'étude du cancer primitif de la plèvre), Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat., 1893, Bd. 12, S. 103.

[2]) Die älteste, hierher gehörige Beobachtung rührt wohl von de Massy (Gaz. des hôp., März 1867) her. Außer bei den S. 280 bereits genannten Autoren finden sich Mitteilungen über Pleuraendotheliome bei Eberth (Virchow's Archiv, 1870); Malassez (Arch. de physiol., 1876. Ser. II, Vol. III, p. 351); Gay (Boston med. and surg. Journ., 1876); Hubl (Wiener med. Wochenschr., 1879, Nr. 52); Hofmokl (Archiv f. Kinderkrankh., Bd. 7, 1885, Heft 11); Riedinger (Deutsche Chirurgie, 1888); Biggs (Proceeding of the New York Pathol. Society, 1891); Fränkel (Berliner klin. Wochenschr., 1892, Nr. 21); Pétriaux (Réflexions sur quelques cas de Tumeurs de la plèvre, Thèse Paris 1893) u. a. Außerdem findet man eine genauere Literaturangabe noch bei Max Podak: Zur Kenntnis des sog. Endothelkrebses der Pleura und der Mucormykosen des menschlichen Respirationsapparates. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 63, 1899, S. 1. (Aus der Lichtheim'schen Klinik in Königsberg.) Vgl. auch Bd. II, S. 836ff.

[3]) Ein Endothelioma der Pleura und des Peritonäums mit eigenartiger Ausbreitung in den Blutgefäßen der Leber und Milz (Ziegler's Beitr., Bd. 26, p. 37).

anderen Reiz aus wie die Epithelien (da diese fremdes Gewebe für die Endothelien sind). Die Endothelzellen treffen auf verwandte Gebilde, und diese nehmen dann durch Anschwellen des Kerns und des Protoplasmas dieselbe Form wie die Geschwulstzellen an.

Waldeyer hatte (vgl. S. 235) auf den morphologischen Unterschied zwischen Bindegewebs- und Epithelzellen aufmerksam gemacht, während Pollmann das biologische Moment als Unterscheidungsmerkmal in den Vordergrund stellte.

Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale zwischen Epithel- und Endothelkrebs, vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus, hatte Richard Schulz (vgl. S. 282) schon geschildert. Jedoch waren diese Angaben noch nicht charakteristisch genug, und Vitalis Müller[1]) wollte das unterscheidende Merkmal zwischen Karzinom und Endotheliom in einer „intrakanalikulären Papillenbildung", den „Corps oviformes Malassez"[2]) gefunden haben. Wenn bei einem Tumor das hyalin degenerierende Stroma knopfartige Einstülpungen — das Wandepithel vor sich herdrängend — in die Hohlräume der Geschwulst macht, so spräche das für Endotheliom.

L. Pick[3]) jedoch hält diesen Vorgang für nur selten vorkommend und glaubt als sicheres, anatomisches Zeichen des Endothelioms den Nachweis der zugespitzten, kleinen Zellstreifen im Bindegewebe, die absolut keine Endothelauskleidung zeigen, ansehen zu müssen.

Für die Diagnose des Pleuraendothelioms in pathologisch-anatomischer Beziehung waren stets auch die morphologischen Bestandteile des Exsudats maßgebend:

1. Starker Blutgehalt des Exsudats;
2. verfettete und vakuolisierte, in größeren oder kleineren Gruppen zusammenhängende Zellen[4]);
3. zahlreiche mitotische und amitotische Kernteilungsfiguren[5]);
4. der Nachweis von Glykogen in den Zellen.

Das Glykogen wurde in den gewucherten Endothelzellen zuerst von Quincke[6]) nachgewiesen.

Genauere Untersuchungen stellte dann hierüber Driessen[7]) an. Durch das Glykogen (durch Jod dunkelbraun gefärbte Tropfen) wird die Zelle oft in ihrer Form verändert, sie wird kugelig, der Kern wird zur Seite gedrängt. Durch Wasser wird das Glykogen aufgelöst, und in Müllerscher Flüssigkeit entstehen durch Auswässerung dann große Lückenvakuolen und blasige Formen. Durch Behandlung mit Alkohol wird die charakteristische Halbmondgestalt hervorgerufen, die sich immer an der Peripherie, nie im Zentrum der Präparate vorfindet. Mit dem Absterben der Zelle schwindet auch, nach Driessen, das Glykogen, welches mit dem Leberglykogen identisch ist.

Die Befunde von Glykogen in Endotheliomen wurden von vielen

---

[1]) Archiv f. Gynäkologie, Bd. 42, 1892, S. 387.

[2]) Vgl. S. 295 Anmerk. 2.

[3]) Archiv f. Gynäkologie, Bd. 48, Heft I, 1895, S. 24.

[4]) P. Ehrlich: Charité-Annalen, 1880, Jahrg. VII.

[5]) H. Rieder: Deutsches Archiv f. klin. Med., 1895, Bd. 54. Wir kommen auf diese Erscheinung noch späterhin zurück.

[6]) Deutsches Archiv f. klin. Med., 1875, Bd. 16, S. 121.

[7]) (Zuerst als Dissertation Freiburg, 1892 erschienen.) Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome. Ziegler's Beitr., Bd. 12, 1893, S. 66ff. (Vgl. auch Näheres im Bd. 11, S. 335ff.)

Beobachtern, wie z. B. von Volkmann[1]), Podak[2]), Best[3]), Josef Beck[4]) u. a., bestätigt.

Neben Glykogen wurde auch noch als charakteristischer Bestandteil in den Endothelzellen Fett nachgewiesen. Daß Glykogen und Fett zwei getrennte Substanzen sind, hat Driessen experimentell nachgewiesen.

Nun findet sich aber das Fett in den Endothelzellen nicht als Degenerations- sondern als Sekretionsprodukt.

Den Beweis dafür, daß die Endothelzelle nicht eine indifferente, sondern eine funktionierende Zelle sei, hat für die Fettproduktion Carl Ritter[5]) erbracht, der Fett und Geschwulstzellen oft intrazellulär mit gut erhaltener Zelle und normal färbbarem Kern fand. Übrigens hatte schon vor Ritter auch Sata[6]) Fett in lebenden Zellen nachgewiesen. (Vgl. Näheres auch in Bd. II, S. 19ff.)

Auch klinisch verläuft das Endotheliom anders als der Epithelialkrebs[7]). Es findet kein schrankenloses Eindringen der Wucherung in das Nachbargewebe statt, wie beim Epithelialkrebs, — auch tritt die Wucherung von Anfang an mehr diffus auf.

Als klinische Symptome des Pleuraendothelioms sind hervorzuheben: Die Verdrängungserscheinungen gehen nach der Punktion nicht zurück, — man muß bei der Punktion stark aspirieren, — es findet schnell wieder eine Flüssigkeitsansammlung statt, und an den Punktionsstellen kommen oft die schon von älteren Beobachtern beschriebenen Impfmetastasen vor[8]).

Neben dem Pleuraendotheliom nahmen das meiste Interesse in Anspruch die von den Endothelien der Blutgefäße ausgehenden Neubildungen.

Wir haben schon früher darauf hingewiesen, welche Schwierigkeit die Beurteilung der von den Wandelementen der Blutgefäße ausgehenden Neubildungen verursachte.

Gussenbauer (vgl. S. 244) hatte seinerzeit nachgewiesen, daß nicht nur die Intima, sondern noch vielmehr die Media und Adventitia, in ihren zelligen Elementen oft die Basis für Neubildungen (Krebskörper) abgeben. Gussenbauer führte damals diese Art der Krebsentstehung als Stütze für die Virchow'sche Bindegewebstheorie ins Feld, im Gegensatz zu seinem Lehrer Billroth, der sich zu dieser Zeit schon zur Epithelialtheorie bekannte.

Der Lymphgefäßendothelwucherung legte Gussenbauer damals nur eine untergeordnete Bedeutung bei.

Volkmann[9]) jedoch behauptete, daß die von den Endothelien der Blutgefäße allein ausgehenden Neubildungen zu den größten Seltenheiten gehören.

[1]) l. c. S. 292.
[2]) Vgl. l. c. S. 295 (Anmerk. 2).
[3]) Ziegler's Beitr., Bd. 23, 1898, S. 213.
[4]) Ibidem, Bd. 25, 1899, S. 547.
[5]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 50, p. 349. Den Beweis, daß die Epithelien die Gallerte sezernieren, hat, wie wir gesehen haben (vgl. S. 241), Heilmann zu erbringen versucht.
[6]) Ziegler's Beitr., 1900, Bd. 28, S. 461.
[7]) Vgl. auch N. Tanaka: Über die klinische Diagnose von Endotheliomen usw. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 51, 1899, S. 209.
[8]) Vgl. die Mitteilung von Reincke, l. c. S. 255.
[9]) l. c. S. 292.

Nur sehr vereinzelte Beobachtungen sind in dieser Beziehung von Maurer[1]), Nauwerck[2]), Kolaczek[3]) und Waldeyer[4]) gemacht worden.

Ausschließlich im Zusammenhang mit Wucherungen der Endothelien der Saftspalten und Lymphgefäße kommen auch Neubildungen, die von den Endothelien der Blutgefäße ausgehen, nach Volkmann, etwas häufiger vor.

Nun hatte man auch beobachtet, daß von dem Perithel der Blut- und Lymphgefäße ebenfalls Neubildungen sich entwickeln können (besonders der Pia, Hoden- und Speicheldrüsen). Man nannte diese Geschwülste Peritheliome, andere wieder, wie z. B. v. Hippel[5]), Angiosarkome, Waldeyer (vgl. S. 269) plexiforme Angiosarkome, identisch mit dem Zylindrom (vgl. S. 266ff.).

Nach Volkmann jedoch spielen die Blutgefäße bei den Endotheliomen eine untergeordnete Rolle, und das Perithel steht in keiner Beziehung zu der endothelialen Zellproliferation. Übrigens lassen sich, nach Volkmann, die Perithel- von den Endothelwucherungen gut unterscheiden. Die Zellen des Perithels bleiben platt, spindlig, die Kerne sind kleiner und das Protoplasma spärlicher, während die Endothelzellen epithelähnliche und polygonale Form besitzen, auch färben sich die Adventitiazellen intensiver als die Endothelzellen.

Volkmann ist der Ansicht, daß die Angiosarkome mit Unrecht zu den Endotheliomen gerechnet werden.

Eine Einigkeit über die Bezeichnung dieser Tumoren konnte unter den Autoren nicht erzielt werden, und diese Frage gab die Veranlassung, eine neue Einteilung der Endotheltumoren vom histogenetischen Standpunkt vorzunehmen.

Hansemann[6]), der zuerst die Endotheliome als wahre Karzinome ansah, teilte die von den Endothelien ausgehenden Tumoren in folgende Gruppen ein:

1. Sarcoma endotheliale;
2. Carcinoma endotheliale;
3. Carcinoma sarcomatodes endotheliale;
4. Adenoma endotheliale;
5. endotheliale Tumoren mit spezieller Entwicklung des Stromas:
   a) Zylindrome, b) Myome, c) Chondrome, d) Zirrhus, e) Mischform von Sarkom und Karzinom.

Späterhin erkannte allerdings, wie wir noch sehen werden, Hansemann das Endotheliom als selbständige Geschwulst an.

Diese etwas weitschweifige Einteilung Hansemann's hatte nun bei den Forschern keinen Beifall gefunden. Mehr Anerkennung fand die von Amann jr.[7]) aufgestellte Klassifikation der Endotheltumoren; Amann unterschied ein Peritheliom, ein Endothelioma intravasculare und Endothelioma lymphaticum*).

[1]) Ein eigentümlicher Fall von Angiosarkom. I.-D. Halle 1883.

[2]) Am Oberschenkel (Virchow's Archiv, Bd. 111, S. 211).

[3]) Am Oberkiefer (Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 9, S. 13 u. 183).

[4]) Am Hoden als Myxoma intravasculare arborescans funiculi spermatici beschrieben (Virchow's Archiv, Bd. 44).

[5]) Ziegler's Beitr., Bd. 14, 1893, S. 370. Hier findet sich auch eine streng kritische Literaturanalyse.

[6]) Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 4.

[7]) Archiv f. Gynäkologie, Bd. 49, S. 20.

*) Dieser Einteilung schloß sich in jüngster Zeit auch Papaïvannu an (Monatsschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkol., Bd. XX, S. 802). Vgl. auch Näheres über Endotheliom und Peritheliom im Bd. II, S. 336, 338, 978, 985.

Gegen die Aufstellung des Peritheliomis als einer besonderen Geschwulstgruppe protestierte nun wiederum L. Pick[1]); denn das Perithel wäre nur eine Auskleidung von Lymphräumen, — das Peritheliom wäre also nichts anderes, als eine Unterart des Endothelioma lymphaticum; dagegen hielt z. B. Gottschalk (Berliner med. Gesellschaft 30. April 1902) daran fest, daß es auch Peritheliome gäbe, wenn nämlich in einem neoplasmafreien Gewebe Geschwulstzellen eng um ein Gefäß gelagert sind, dessen Endothelien intakt sind[2]).

Auch die von den Knochenendothelien ausgehenden Neubildungen beanspruchten das Interesse der Krebsforscher.

Thiersch hatte bekanntlich zur Stütze seiner Theorie sich der Hypothese bedient, daß, wenn primäre Krebse an Orten, die sonst kein Epithel führen, beobachtet werden, dies auf „abgeirrte epitheliale Keime" zurückzuführen sei.

Die Volkmann'schen Untersuchungen haben nun ergeben, daß es sich bei allen Tumoren, die bisher als primäre Knochenkarzinome beschrieben wurden, um Endotheliome gehandelt hat.

Echte Knochenendotheliome sind, nach Volkmann, sehr selten, er hat nur 13 gut beschriebene Fälle in der Literatur finden können.

Endotheliome durch Wucherung der Lymphspaltenendothelien = vier Fälle; durch Wucherung des Blutkapillarendothels und Perithels = sieben Fälle und aus den Saftspalten und dem Blutkapillarendothel = zwei Fälle.

Die erste Beschreibung eines solchen Tumors wurde im Jahre 1866 von Lücke[3]) gegeben. Auch Volkmann beobachtete ein echtes Knochenendotheliom, das von Lucowicz[4]) in seiner Doktordissertation näher beschrieben wurde.

Lücke fand in einem Knochenendotheliom Schleimzysten mit Zellschläuchen von myxomatösem oder indifferentem Typus, die sich hauptsächlich aus den spindelzellenartig veränderten Knochenmarkkörperchen entwickelten. Schichtungskugeln fanden sich in diesen Schläuchen nicht, aber häufig hyaline Zelldegeneration.

Diese Befunde wurden früher als charakteristisch für Knochenkarzinome angegeben, aber die Zellschläuche und Zellstränge sprechen für Endotheliom.

Auch der von K. Sudhoff (vgl. S. 278) beobachtete Fall von primärem, multiplem Karzinom der Wirbelsäule, gehört, nach Volkmann's Untersuchungen, zu den Endotheliomen.

Solche Fälle von multiplen, vom Knochenmark ausgehenden Endotheliomen wurden von H. Braun[5]), De Vincentiis[6]) und von Carl Sternberg[7]) beschrieben, der sie mit dem sogenannten Krukenberg'schen Tumor identifizierte[8]).

---

[1]) Archiv f. Gynäkologie, Bd. 48, Heft 1, 1895, S. 24.

[2]) Vgl. auch Mirabeau: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie, Bd. X; Pollek: ibidem, Bd. VII; Vogel: Genaue Untersuchungen von 12 Ovarialtumoren. I.-D. München 1896, u. a. Vgl. auch im Bd. II, S. 338 die Mitteilung von Schmidtlechner (Arch. f. Gynäkol., Bd. 74, S. 195) über ein Perithelioma vulvae.

[3]) Geschwülste in: Pitha-Billroth's Handbuch der Chirurgie, II, 1. Abt.

[4]) Ein Fall von Gallertgeschwulst des Os femoris. I.-D. Halle 1879.

[5]) Langenbeck's Archiv, Bd. 43, 1892, S. 196.

[6]) Estratto d'atti d. R. acad. med. chir. Napoli 1877.

[7]) Zentral-Blatt f. allg. Pathol., Bd. XII, 15, 1901.

[8]) Vgl. Friedrich Krukenberg: Über das Fibrosarcoma ovarii mucocellulare (carcinomatodes), Archiv f. Gynäkol., Bd. 50, 1896, S. 287. Als charakteristisch für diesen Tumor, der bisher als Myxosarkom beschrieben worden war, sah Krukenberg

Weitere Beobachtungen über Knochenendotheliome rühren von Beck[1]) (Humerus, Ausgangspunkt von den Blutgefäßendothelien), Borrmann[2]), Otto Hildebrand[3]) u. a. her.

Es häuften sich nunmehr die Veröffentlichungen über Endotheliome, die man in den verschiedensten Organen beobachtete.

Als erster beschrieb ein primäres Endotheliom des Darmes L. W. Ssobolew[4]).

Ob es sich in dem von Lubarsch (S. 280) beschriebenen Fall von primärem Krebs des Ileum (vgl. auch Bd. II, S. 666, 673) um ein echtes Karzinom gehandelt hat, ist nach den Untersuchungen von E. Toenniessen[5]) zweifelhaft.

Lubarsch vertrat den Standpunkt, ebenso wie späterhin Voit (vgl. S. 291) u. a., daß echte Epithelien und Endothelien von allen Keimblättern sich bilden können.

Nach Toenniessen ist der Zellkomplex, welchen Lubarsch für eine karzinomatös degenerierende Lieberkühn'sche Drüse hielt, nichts anderes als ein teilweise differenzierter Verband von Tumorzellen.

Ebenso ist Oberndorfer[6]) der Ansicht, daß es sich bei den von Lubarsch beschriebenen Darmknötchen um karzinoide Mißbildungen, die in einer gewissen Verwandtschaft zu den Adenomyomen stehen, gehandelt hat.

Fälle von Magenendotheliom beobachteten Fick[7]) und Jungmann[8]); über Endotheliome des Uterus berichteten Amann jr.[9]) und

---

kleine Häufchen, aus rundlichen, gequollenen Zellen bestehend an, deren Kern an die Seite gedrängt, dem Protoplasma sichelartig aufliegen. Es handelt sich also um eine schleimige Entartung der Epithelzellen in zirrhösen Ovarialkarzinomen. (Vgl. auch G. A. Wagner: Wiener klin. Wochenschr., Nr. 20, 1902.)

Wir haben diese Krukenberg'schen Tumoren schon an einer anderen Stelle ausführlich besprochen (vgl. Bd. II, S. 980, 985; Bd. IV, S. 659) und fügen hier nur noch die neueren Untersuchungen von Hans Otto Neumann (Arch. f. Gynäkol., Bd. 122/1924, S. 739) hinzu.

Krukenberg hatte zuerst im Jahre 1893 bei einer jugendlichen Patientin eine derartige doppelseitige, solide Eierstocksgeschwulst beobachtet, späterhin im ganzen noch 6 Fälle.

Diese Tumoren wurden von Krukenberg als Fibrosarkome mit mehr oder weniger verbreiteten, schleimigen Erweichung aufgefaßt und nach dem Vorschlage von Marchand (Beiträge zur Kenntniß der Ovarialtumoren. Halle 1879. Habilitationsschrift) als „Fibrosarcoma mucocellulare" bezeichnet.

Olshausen (Krankheiten der Ovarien, 1886) zählte diese Geschwülste noch zu den seltenen Formen zystischer Ovarialgeschwülste, doch wurde durch spätere Untersuchungen festgestellt, daß die Zystenbildung durchaus nicht charakteristisch ist, sondern, daß sie sich makroskopisch oft nicht von Sarkomen und Karzinomen unterscheiden lassen.

H. O. Neumann fand nun zwischen den Gefäßen und Lymphspalten ein wohlausgebildetes Paraganglion, wie es nicht häufig im Hilus ovarii festgestellt werden kann. Dann aber beobachtete Neumann, in Lücken und Spalten liegend, wohlausgebildete Drüsenschläuche, die er als Markschläuche, bzw. Reste des Rete ovarii auffaßte.

Nach den Untersuchungen von Robert Meyer (Arch. f. Gynäkol., Bd. 109/1918, S. 212) muß man die vom Rete abstammenden Geschwülste als „Keimepithelblastome" auffassen. Neumann erklärte diese Tumoren deshalb für einseitig entwickelte Teratomanlagen, die in ihrer Entstehung gleich karzinomatös entartet sind.

[1]) Ziegler's Beitr., Bd. 25, p. 547 (vgl. daselbst auch die Literatur).

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 151, Suppl.-Heft 1898, S. 151.

[3]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1891, Bd. 31, S. 263.

[4]) Virchow's Archiv, Bd. 161, 1900 (daselbst findet sich auch die Literatur seit 1895).

[5]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 8/1910, S. 355.

[6]) Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie, Bd. 1, 3 u. 4; Verhandl. der Deutschen Gesellschaft f. Pathologie 1907.

[7]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1898, Bd. 48, S. 457.

[8]) Ein Fall von Endotheliom des Magens. I.-D. Würzburg 1892.

[9]) Über Neubildungen der Cervikalportion des Uterus. München 1892.

Elisabeth Hurdon[1]) (Endotheliom der Cervix uteri). Eine Endothelgeschwulst des Ovariums beschrieb zuerst im Jahre 1879 Marchand[2]), dann L. Pick[3]) und späterhin M. Graefe[4]).

Bisher hatte man nur Parotiskarzinome beschrieben, und erst C. Kaufmann[5]) wies in einer hervorragenden Arbeit nach, daß es sich bei den meisten, als Karzinome der Parotis beschriebenen Tumoren um Mischgeschwülste, und nicht um Karzinome epithelialer Natur gehandelt hat. Die echten Karzinome der Parotis gehören, nach Volkmann, zu den größten Seltenheiten.

Auch die Karzinome der Submaxillardrüsen sind äußerst selten, und Volkmann konnte nur vier Fälle von echtem Karzinom in der Literatur finden[6]).

Ebenso konnte bei den meisten, bisher als Karzinome des Gaumens beschriebenen Geschwülsten, der endotheliale Charakter nachgewiesen werden[7]). Gerade diese Tumoren zeichnen sich durch langsames Wachstum aus; oft bleiben sie jahrzehntelang stationär.

Bemerkenswert ist noch, daß auch von dem Nodulus caroticus sich Endotheltumoren bilden können. Die Karotisdrüse ist ein rudimentäres Organ, zwischen dessen Gefäßflechten Zellenhaufen liegen, die, nach Volkmann, als unentwickelt bleibende Gefäßbildungszellen aufgefaßt werden müssen. Diese epithelähnlichen, bindegewebigen Zellen liegen perithelial. Bei pathologischer Wucherung dieser Zellen bildet sich eine alveoläre Geschwulst, deren Alveolen hauptsächlich durch Blutgefäße gebildet werden (Marchand[8]), Paltauf[9])) (vgl. Näheres im Bd. II, S. 1016 ff.).

Von den Lymphdrüsen des Halses ausgehende Endotheliome wurden nur zweimal beobachtet (Hoffmann und Schottelius[10]) und Zahn[11])).

Häufig nun ist das Endotheliom mit anderen Geschwülsten vergesellschaftet.

Daß durch Wucherung von Knorpelzellen ein Krebstumor entstehen kann, hat schon Otto Weber[12]) im Jahre 1866 beobachtet. Nur glaubte damals Weber, daß aus den Knorpelzellen sich Zylinderepithelien entwickeln können. Daß aber aus Knorpelzellen ein echtes Endotheliom sich bilden kann, hat zuerst von Ohlen[13]) nachgewiesen; Mischgeschwülste

---

[1]) Bullet. of the John Hopkin's Hosp., IX, p. 186.

[2]) Zur Kenntnis der Ovarialtumoren. Halle 1879 (Habilitationsschrift).

[3]) Berliner klin. Wochenschr., 1894, Nr. 45.

[4]) Archiv f. Gynäkologie, 1904, Bd. 72, S. 373.

[5]) Das Parotissarkom (Langenbeck's Archiv, Bd. 26, 1881, S. 672).

[6]) Waldeyer: Virchow's Archiv, Bd. 55, S. 134. Zahn: Arch. d. Heilkunde, Bd. 15, 1874, S. 143. Jouliard: Du cancer de la glande-sous maxillaire, Thèse de Paris 1888. Einen Fall beobachtete Volkmann selbst, über den er in der Deutschen Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 41, S. 107 berichtete.

[7]) Vgl. Eisenmenger: Über die plexiformen Sarkome des harten und weichen Gaumens (aus der Albert'schen Klinik). Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 39/1894, S. 29.

[8]) Festschrift zu Virchow's 70jährigem Geburtstag. 1891, Bd. 1, S. 535 (Internationale Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin).

[9]) Ziegler's Beitr., 1892, Bd. XI, S. 71.

[10]) Als Granulationsendotheliom beschrieben in den Schriften der Marburger Gesellsch. zur Beförderung der Naturwissensch., 1881, S. 23.

[11]) Als Sarcoma alveolare epithelioides. Archiv der Heilkunde, Bd. 15, 1874, S. 143.

[12]) Vgl. S. 243.

[13]) Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat., Bd. XII.

von Endotheliom und Knorpelgeschwulst wurden z. B. von Wartmann[1]) beschrieben.

Familiäre Endotheliome, mit ausgesprochen epithelialem Charakter, beobachteten Eberth und Spude[2]), und zwar bei mehreren weißen Mäusen verschiedener Generationen. Trotzdem handelte es sich aber, nach Eberth, um Neubildungen mesodermalen Ursprungs, wegen der Lage im Unterhautgewebe und zwischen den Muskeln der seitlichen Hals-, Brust- und Leistengegend und wegen der abgeschlossenen Knoten, die in keiner Verbindung mit einem Organ der Oberhaut standen.

Große Schwierigkeiten bereitete den Forschern die Erklärung der beim Endotheliom vorkommenden Metastasen.

Hauser[3]) hielt die Metastasenbildung beim Endotheliom für einen seltenen Vorgang, — wenn aber solche Metastasen gebildet werden, dann treten sie klinisch auch nur als diffuse Wucherungen des Lymphgefäßendothels auf.

Einige Autoren, wie z. B. Glockner, behaupteten aber, daß die Metastasenbildung beim Endotheliom genau so vor sich gehe, wie beim Karzinom, d. h. es werden Geschwulstzellen auf dem Blutwege verschleppt, die dann weiter wachsen.

Auch Podak[4]) war der Ansicht, daß die Metastasen des Endothelioms sich genau so verhalten wie die des Karzinoms; besonders deutlich wäre dieser Vorgang bei den Muskeln zu beobachten[5]).

Neben der Atrophie der Muskelfasern, ohne resp. mit Kernwucherung, kann man auch ein Hineinwachsen der Geschwulstzellenmasse in die einzelnen Muskelfasern hinein konstatieren.

Es handelt sich dabei nicht um gewucherte Muskelkerne, sondern um wirkliche Krebszellen, die in die Muskelfasern hineingewuchert sind. Auf diese Tatsache hatte übrigens schon E. Neumann[6]) hingewiesen.

Genauer hatte diesen Vorgang für die Epithelialmetastase Hauser[7]) beschrieben. Die Muskelmetastasen, bei denen niemals eine Metaplasie der Zellen, wie die früheren Beobachter, Weber, Weil und Stricker behaupteten (vgl. S. 279), stattfindet, entstehen durch Verbreitung auf dem Wege der Lymphbahnen, und zwar werden zuerst die Lymphwege und die Spalträume des Perimysium internum von der epitheloiden Wucherung massig infiltriert. Die angrenzenden, kleinzellig infiltrierten Muskelbündel sind von der krebsigen Wucherung scharf abgegrenzt und zur Seite gedrängt. Die Muskelfasern zeigen oft eine wachsartige Degeneration. Die epitheliale Wucherung durchbricht das Perimysium, dringt in die Muskelbündel selbst ein, indem sie sich zwischen die Muskelbündel einschiebt und diese auseinanderdrängt. Die Muskelbündel degenerieren und gehen zugrunde, — aus der kontraktilen Substanz wird fibrilläres Bindegewebe.

[1]) Recherches sur l'Enchondrome, Génève 1880.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 153, S. 60.

[3]) l. c. S. 240.

[4]) l. c. S. 295.

[5]) Vgl. auch über Muskelkrebs: Wittich: Virchow's Archiv, Bd. 7, p. 324; Billroth: ibidem, Bd. 8, p. 260; Neumann: ibidem, Bd. 20, p. 156 und 162; Waldeyer: ibidem, Bd. 41, p. 470; Volkmann: ibidem, Bd. 50, p. 543; Gussenbauer: Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 11, Heft III; A. Rosenbach: Der Epithelialkrebs im quergestreiften Muskel. I.-D. Göttingen 1873.

[6]) Archiv der Heilkunde, 1871.

[7]) l. c. S. 240.

Fast genau derselbe Prozeß spielt sich bei der Verbreitung des Karzinoms in den Lymphwegen der Nerven ab.

P. Ernst[1]), der in dieser Beziehung seine Studien an dem sog. plexiformen Karzinom des Gesichts machte, konnte den Nachweis erbringen, daß echte Epithelzellen in die Saftspalten eindringen und sich dort festsetzen. Die für Endotheliom als charakteristisch angesehenen Krebszellenschläuche in den Muskeln hielt Ernst für das Produkt einer Druckatrophie. In derselben Art, wie Hauser beim Muskel, konnte Ernst bei den Nerven das Eindringen der Epithelzelle in die feinen Spalten des Perineuriums, oft doppelreihig, in der Richtung der Spalten beobachten.

Die Krebszellen verhalten sich, nach Ernst, wie eine Injektionsmasse zur Erkennung der feinsten Lymphgefäße.

Genau so sollen sich nun nach einigen Autoren auch die Endothelmetastasen verhalten.

Nun liegen aber gute Beschreibungen vor, daß sowohl das Endotheliom, als auch das Karzinom seine charakteristischen Metastasen hat. In dieser Beziehung ist besonders lehrreich eine Beobachtung von Kretz[2]), der bei einem Individuum zu gleicher Zeit ein Endotheliom der Dura und ein Karzinom des Ösophagus konstatierte, von denen jeder Tumor sein eigenartigen Metastasen in der Lunge machte.

Die Metastasen der Pleuraendotheliome waren besonders schwer zu erklären. Man hielt die Metastasen für Metaboliceen, d. h. die in den sekundär erkrankten Organen enthaltenen Lymphgefäß- und Lymphspaltenendothelien gehen eine mächtige Wucherung ein, die ganz analog der Proliferation der Endothelien in der Pleura sind (Podak)[3]).

Wir hatten bisher hauptsächlich den Endothelzellen unsere Aufmerksamkeit geschenkt und sie als den Ausgangspunkt des Endothelioms kennen gelernt.

Der zweite wesentliche Bestandteil des Endothelioms ist nun das Bindegewebsgerüst, welches der Träger der Blutgefäße ist, und in dem die Zellbalken liegen. Meistens degeneriert nun dieses Gerüst schleimig hyalin, oder wird myxomatös.

Das Bindegewebsgerüst ist für die Form des Endothelioms maßgebend. Man kann, nach Volkmann, verschiedene Arten des Endothelioms unterscheiden.

„Flache Endotheliome", bei denen das Bindegewebe die zelligen Elemente überwiegt, sehen oft wie Schwarten aus; ferner kann man „pilzförmige Endotheliome", besonders der Haut, beobachten, bei denen das Bindegewebe sich dendritisch verzweigt. Zwischen den einzelnen Ästen sind endotheliale Massen eingelagert. Es bildet sich ein Maschenwerk von plexiformem Bau (H. Braun)[4]).

Die strang- und schlauchförmige Anordnung des Bindegewebsgerüsts ist charakteristisch für den endothelialen Tumor, den man früher als Zylindrom (vgl. S. 266) bezeichnete, und für die Mischgeschwülste.

Diese Geschwülste können abgekapselt oft jahrzehntelang gutartig bleiben (besonders am Kopf, den Speichel- und Tränendrüsen, Gaumen und Orbita usw.). Durchbrechen sie die Kapsel, dann werden sie bösartig.

Das Endotheliom nimmt in der Regel seinen Ausgang in Verkalkung (besonders bei dem Endotheliom der Hirnhäute), und in hyaline Degene-

[1]) Schweizer Korrespondenz-Blatt, Bd. 31, p. 733.
[2]) Wiener klin. Wochenschr., 1892, Nr. 11.
[3]) l. c. S. 295 Anmerk.
[4]) Endotheliome der Haut. Langenbeck's Archiv, Bd. 43, S. 476.

ration. Bei diesem Prozeß muß aber, nach Volkmann, sorgfältig unterschieden werden das Degenerationsprodukt der Geschwulstzellen von dem des fibrösen Bindegewebsstromas und dem der Blutgefäßwände.

Diese drei Degenerationsprodukte müssen auseinandergehalten werden; der Streit um das Wesen der hyalinen Kugeln beruht hauptsächlich auf der Vermischung dieser drei Degenerationsprodukte. Diese Kugeln sind oft ganz isoliert, hängen aber mit sehr feinen Fäden zusammen.

Man hatte bisher kein chemisches Reagens, um Bindegewebskörperchen, Epithelzellen, Endothelzellen und die verschiedenen Degenerationsprodukte unterscheiden zu können (vgl. S. 232). Durch die Anwendung der van Gieson'schen Nervenfärbung (Säure-Fuchsin-Pikrinsäurelösung) wurde im Jahre 1892 von Ernst[1]) der Nachweis erbracht, daß Hyalin purpurrot, Kolloid gelbrot oder orange, Myxomgewebe fleischrot und das gewöhnliche Bindegewebe sich gelb färbt.

Volkmann mißlang jedoch diese Färbung sehr häufig. Jedenfalls glaubte man in dieser Färbemethode ein wichtiges, diagnostisches Unterscheidungsmerkmal für die verschiedenen, anatomischen und pathologisch-anatomischen Bestandteile gefunden zu haben.

Zur Unterscheidung von Epithel und bindegewebigen Zellhaufen wandte dann Ribbert[2]) eine modifizierte Mallory'sche Färbung an.

Fassen wir noch einmal kurz das Ergebnis dieser Auseinandersetzung zusammen, dann ist es unzweifelhaft, daß Tumoren sich von dem Endothel — Endotheliome, — entwickeln können. Die Stellung des Endothelioms als einer besonderen Geschwulstgruppe in der Onkologie ist eine berechtigte*).

Gehen wir aber auf den Ausgangspunkt unserer Erörterungen zurück, ob das Endotheliom eine Stütze für die Virchow'sche Lehre von der bindegewebigen Natur der Krebse, resp. seiner Lehre von der Metaplasie der Zelle bilde, dann müssen wir dies verneinen.

Die neuesten Forschungen in der Entwicklungsgeschichte haben ergeben, daß auch das Endothel nur eine Abart des Epithels ist, und je mehr sich besonders die Färbetechnik entwickelte, um so weniger Mitteilungen findet man über scheinbare Übergänge von Bindegewebszellen in Krebszellen. Einige Forscher, wie z. B. Carl Benda[3]), rechnen die Pleuraendotheliome auf Grund dieser Ergebnisse direkt zu den Karzinomen. Auch in bezug auf den klinischen Verlauf glaubt Hinsberg[4]) keinen Unterschied zwischen Endotheliom und Karzinom finden zu können.

Die Epithelialtheorie behauptete auch fernerhin, trotz aller Einwände, das Feld. Virchow legte schließlich nicht so großes Gewicht darauf, ob der Tumor von den Endothel- oder Epithelzellen seinen Ursprung nehme. „Nicht die Architektur eines Tumors", sagte er, „nicht die Beschaffenheit seiner Zellen, vielmehr die Art seiner Entstehung, der Mutterboden ist maßgebend für die Unterscheidung der Geschwülste."

Auf diesen Boden stellte sich auch noch sein Schüler Hansemann, der in der neuesten Ausgabe seiner Monographie: die mikroskopische

[1]) Vgl. Ziegler's Beitr., Bd. 20. 1896, p. 155.

[2]) Zentral-Blatt f. pathol. Anat., Bd. 7, S. 427.

*) Vgl. auch die ausführliche Arbeit von H. Ravenna-Padua im Arch. de Méd. expérim. et d'Anatomie pathol. Mai 1905, Nr. 3.

[3]) Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 21.

[4]) Die klinische Bedeutung der Endotheliome der Gesichtshaut. Bruns' Beitr., Bd. 24, 1899, S. 275.

Diagnose der bösartigen Geschwülste, 2. Aufl., Berlin 1902 (S. 62) der Endotheliomfrage ganz besondere Aufmerksamkeit schenkte.

Hansemann stellte für die histogenetische Entwicklung des Karzinoms den Hauptfundamentalsatz auf[1]): „Das Parenchym einer primären Geschwulst entwickelt sich aus dem Parenchym, das Stroma aus dem Stroma desjenigen Organs, in dem die Geschwulst entsteht. Der Mutterboden ist also für die Neubildung von der größten Wichtigkeit."

Nach Hansemann hat man die ursprüngliche Frage: „Aus welchen Geweben entwickeln sich die Karzinome, und aus welchen die Sarkome", nicht gelöst, sondern durch eine Umdrehung der Verhältnsse den Knoten durchhauen, indem man sagte: Was sich aus Epithelien entwickelt, ist ein Karzinom, was aus Bindesubstanzen entsteht, ein Sarkom.

Hansemann betrachtet die Geschwülste der Endothelien im Verhältnis zu ihrem Muttergewebe. Die Bezeichnung „Endotheliom" besagt, nach Hansemann, sehr wenig, und man ist nicht imstande, auf Grund dieses Ausdruckes einen Schluß auf die Struktur und Natur der Geschwulst zu ziehen.

Unter Endothelien versteht Hansemann nur die Auskleidungszellen der Gefäße und Lymphspalten; die bisher als Endothelien der Pleura und des Peritoneums beschriebenen Zellen sind, nach Hansemann, epithelialer Natur.

Die Endothelien haben nun im Körper eine so allgemeine Verbreitung, wie außer ihnen nur noch das Bindegewebe, — sie sind aber nicht identisch mit den Bindegewebszellen; man darf, nach Hansemann, nicht Bindegewebe mit Bindesubstanz verwechseln, wie dies viele Forscher, u. a. auch M. Wilms[2]), getan haben.

Die Endothelien sind, nach Hansemann, imstande, Interzellularsubstanz zu bilden und sich in größeren Massen durch Diffusion zu ernähren, wie es auch die übrigen Bindesubstanzen vermögen; sie können aber auch epitheliale Verbände eingehen und bedürfen dann zu ihrer Ernährung einer besonderen Beziehung zu einem bindegewebigen und gefäßhaltigen Stroma. Bei entzündlichen Prozessen werden sie kubisch oder zylindrisch und sind dann schwer von Oberflächenepithelien zu unterscheiden.

Aus diesen Gründen ergibt sich, nach Hansemann, die Möglichkeit, daß sich, sowohl sarkomatöse, als auch karzinomatöse Geschwülste, aus den Endothelien entwickeln können, wenn man nicht an der vorgefaßten Meinung festhält, nur diejenigen Geschwülste als Karzinome zu bezeichnen, die sich von ganz bestimmten Epithelien aus entwickeln, mit Ausschluß der Gefäßepithelien.

Man kann, nach Hansemann, daher ebensogut von einem Carcinoma epitheliale, als endotheliale sprechen, auf Grund der neueren, entwicklungsgeschichtlichen Resultate[3]).

Die Entwicklung des Stromas kann entweder sehr spärlich, oder sehr mächtig sein, je mächtiger das Stroma entwickelt ist, um so mehr tritt das Parenchym zurück.

Auf diese Weise entstehen zirrhöse, hyaline, myxomatöse und chondromatöse Tumoren.

Das Vorkommen von endothelialen Tumoren ist auch, nach Hanse-

[1]) S. 25.
[2]) Die Mischgeschwülste. Berlin und Leipzig 1902, Heft III.
[3]) Vgl. auch S. 291.

mann unzweifelhaft, obwohl er früher (vgl. S. 298) die Existenz wahrer Endothelgeschwülste bezweifelte.

Rein sarkomatöse Tumoren sind, nach Hansemann, seltener als die karzinomatösen.

Bei den sarkomatösen, von den Endothelien ausgehenden Tumoren, ist das Stroma reichlich entwickelt und von faseriger, myxoider oder hyaliner Beschaffenheit. Die Zellen sind groß und legen sich oft perlschnurartig aneinander. Wenn die Zellhaufen des Parenchyms eine deutliche Interzellularsubstanz besitzen, so trägt Hansemann kein Bedenken, diese Tumoren zu den Sarkomen zu rechnen. Von den Muskelfaszien, Ovarien, Uterus, von der Submukosa des Magens und Darms und von der oberen Schicht des Periosts sah Hansemann oft sich solche Tumoren entwickeln.

Häufiger findet man aber Endotheltumoren, die an einzelnen Stellen sarkomatös, an anderen karzinomatös oder adenomatös erscheinen.

Die von Volkmann als reine Endotheliome der Parotis beschriebenen Tumoren sind, nach Hansemann, Mischgeschwülste, — eine Auffassung, die, wie wir gesehen haben, schon Kaufmann[1]) vertreten hat.

Karzinomatöse Stellen gehen bei diesen Tumoren in sarkomatöse über.

Am merkwürdigsten verhalten sich aber die adenomatösen Endotheliome, die Hansemann[2]) als „Adenoma endotheliale" bezeichnete, — Tumoren, die er im Knochenmark, im Ligamentum latum und in den Nieren fand, und von denen er eine genauere, mikroskopische Beschreibung in seiner Monographie (S. 67) gibt.

Diese Tumoren besitzen, nach Hansemann, nur eine lokale Malignität und haben nur geringe Neigung, Metastasen zu bilden.

Hansemann wendet sich auch gegen die besondere Aufstellung der Tumorgruppe „Perithelioma" (vgl. auch S. 298) die er alle für Sarkome hält; denn an den Stellen, wo ein wirkliches Perithel vorkommt, nämlich an den Gefäßen der Pia mater, sind solche Geschwülste bisher nicht beobachtet worden*).

Nur scheinbar gehen die Tumoren von den Perithelzellen aus; die Zellen entwickeln sich in der Umgebung der Gefäße deshalb besonders stark, weil sie hier die besten Ernährungsverhältnisse finden**).

Der Beweis, daß die Endotheliome vom Endothel abstammen, und daß dieses entwicklungsgeschichtlich nur eine Abart des Epithels sei, war also erbracht worden.

Die letzte Stütze der Virchow'schen Bindegewebstheorie war erschüttert, und die Epitheltheorie stieß auf keine Hindernisse mehr.

Die Endotheliomfrage wurde jedoch späterhin durch die Studien von E. Krompecher[3]) noch erheblich modifiziert.

Bei der Untersuchung einer exstirpierten Geschwulst aus der Brustwarze einer 48jährigen Frau stieß Krompecher auf erhebliche Schwierigkeiten in bezug auf die Diagnose des Tumors, ob es sich um ein plexiformes Sarkom, Angiosarkom, Karzinom oder Endotheliom handelte. Dadurch

[1]) Vgl. l. c. S. 301.

[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 4.

*) Derselben Ansicht ist auch Papaïoannu (l. c. S. 298), der das Peritheliom als ein „adventitiales Sarkom" bezeichnet.

**) Über die weitere Entwicklung der Endotheliom- und Peritheliomfrage vgl. Bd. II, S. 335ff.

[3]) Der Basalzellenkrebs usw. Jena 1903. (260 S. 8° mit 12 Tafeln und 217 Literaturangaben.)

wurde Krompecher veranlaßt, diesen Tumoren eine größere Aufmerksamkeit zu schenken.

Er fand, daß sowohl die Nester, Stränge, Schläuche, als auch die Zysten des untersuchten Tumors mit dem Oberflächenepithel direkt zusammenhingen. Der Tumor entstand durch kontinuierliche Wucherung der Oberflächenepithelien, aber nur die unterste Zellage des Oberflächenepithels, die kubisch zylindrischen Basalzellen setzten sich in die epithelialen Geschwulstgebilde fort, — nirgends fand Krompecher Stachelzellen. Die Basalzellen sind wenig differenzierte, kleine, ovale und längliche, protoplasmaarme und chromatinreiche Zellen.

Es gibt also Krebse, die ausschließlich von den Basalzellen abstammen, und Krompecher bezeichnete sie zuerst als drüsenartige Oberflächenkrebse (Carcinoma epitheliale adenoides[1]), späterhin als „Tumor basocellulare (sic!)“) und gab ihnen eine Mittelstellung zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten. So erklärte er die basozellularen Fibroepitheliome z. B. für gutartige Geschwülste. Niemals jedoch fand Krompecher Basalzellenkrebse an den mit Zylinderepithel bekleideten Schleimhäuten des Gastrointestinaltraktus und des Uterus.

Hingegen erkannte Krompecher als Basalzellentumoren die plexiformen Sarkome, Adenosarkome, Zylindrome, die Adenochondrome der Speicheldrüsen und fast sämtliche Endotheliome derjenigen Organe, in welchen Basalzellentumoren vorzukommen pflegen. Durch genauere Untersuchungen stellte Krompecher fest, daß die Basalzellenschicht des Deckepithels der Oberhaut und der Pflasterepithelschleimhäute sich kontinuierlich auf diejenigen Drüsen fortsetzt, welche auf die Pflasterepitheloberfläche münden. Das Basalepithel in der Epidermis differenziert sich normalerweise zu Stachelzellen und in den Drüsen zu Drüsenzellen. Bei den Tumoren bleibt es jedoch auf einer weniger differenzierten, embryonalen Stufe stehen und erleidet eine Anaplasie[2]). Basalzellentumoren entwickeln sich nur vom Pflasterepithel und den Drüsen, welche auf Pflasterepitheloberflächen münden.

Durch die Untersuchungen Krompecher's wurden die Sarkome und Endotheliome auf ein kleines Gebiet eingeschränkt, und die Epitheltheorie erhielt auch durch diese neuesten, gründlichen Untersuchungen Krompecher's eine weitere Bestätigung*).

---

[1]) Ziegler's Beitr., 1900, Bd. 28.

[2]) Wir kommen noch späterhin auf diesen Vorgang zurück.

*) Über die weitere Entwicklung der Lehre vom Basalzellenkrebs vgl. Bd. II, S. 320ff. Wir werden bei einer Neuauflage des II. Bandes die in der Zwischenzeit gemachten Erfahrungen über den Basalzellenkrebs noch ergänzend hinzufügen.

An dieser Stelle wollen wir nur die jüngste Veröffentlichung von Eugen Bostroem (Der Krebs des Menschen. Eine morphogenetische Untersuchung. Leipzig 1928, 176 S. mit 17 Abbild.) erwähnen, der die Krompecher'sche Lehre vom Basalzellenkrebs bekämpft.

Bostroem erkennt zwar die Verdienste Krompecher's in bezug auf den Zusammenhang von Epithel und Bindegewebe an. Die Schaffung einer neuen Krebsart der Haut, in der Form des Basalzellenkrebses, war aber, nach Bostroem, mindestens überflüssig.

Krompecher's Lehre vom Basalzellenkrebs der Haut gründet sich auf der Voraussetzung des embryonalen, indifferenten Charakters der Basalzellen.

Da aber Bostroem glaubte, den genügend gesicherten Beweis erbracht zu haben, daß die Basalzellen der Epidermis, ebenso wie die Zellen der übrigen Indifferenzzonen von Schaper und Cohen (Arch. f. Entwicklungsmechanik der Organismen, Bd. 19/1905, S. 348), keineswegs indifferente Gebilde, sog. Kambiumzellen, sondern bereits zu beruflicher Funktion ausdifferenzierte Zellen, Funktions-

Die Zellularpathologie und die Diathesenlehre.

Die Rezidive und die multiplen, primären Karzinome und ihre Beziehungen zur Diathesenlehre.

Die Zellularpathologie war, wie wir erörtert haben, in bezug auf die Theorien von der histogenetischen Entstehung des Krebses von weittragendster Bedeutung gewesen. Wenn auch in manchen Punkten, soweit sie die morphologische Natur des Krebses betrafen, eine Einigkeit unter den Autoren nicht zu erzielen war, so kann man doch wohl behaupten, daß die Thiersch-Waldeyer'sche Epitheltheorie allmählich die Oberhand gewann. Allein, die wirkliche und eigentliche Ursache der Krebsbildung konnte weder durch die Zellularpathologie, noch speziell durch die Epitheltheorie erklärt werden. Dazu reichte weder die Zellularpathologie, noch die auf ihrem Boden stehende Epitheltheorie aus.

Solange man nun nichts Besseres und Positives in bezug auf die ätiologische Ursache der Krebskrankheit hatte, mußte man sich wieder an Hypothesen halten.

Die deutschen Autoren, die die Epitheltheorie begründeten, behandelten die Krebsfrage hauptsächlich vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus. Solange man sich auf dieser Grundlage bewegte, konnte man auch etwas Positives schaffen, — anders jedoch, sobald man sich an die ätiologische Seite der Krebstheorie heranwagte.

Wie wir gesehen haben, beruhten alle die bisherigen Leistungen und Fortschritte in der Krebspathologie auf pathologisch-anatomischem Gebiet. Die Ätiologie stützte sich immer nur auf Hypothesen, und die genialsten Forscher scheiterten, sobald sie dieses Problem zu lösen suchten. Die deutschen Forscher vermieden es deshalb im allgemeinen auch, dieser Frage näherzutreten, da sie sich hier auf schwankendem Boden befanden.

Die Krebsforscher anderer Länder jedoch widmeten dieser Frage große Aufmerksamkeit.

Ganz besonders hatten von jeher die französischen Forscher die ätiologische Seite der Krebspathologie in den Vordergrund gerückt, allerdings immer nur von dem Gesichtspunkt aus: Ist der Krebs eine lokale oder durch eine im Organismus vorhandene Diathese verursachte Erkrankung?

Die Entscheidung war für die Frage der Therapie von der größten Bedeutung; im ersten Falle würde die Erkrankung heilbar, im anderen Falle unheilbar sein.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung gesehen, wie in früherer Zeit, bevor die Zellularpathologie alle Systeme verdrängte, die Annahme einer Krebsdiathese allgemeine Verbreitung gefunden hatte (vgl. S. 174ff.). Wir verweisen in dieser Beziehung besonders auf die französischen Forscher Delpech (S. 95 u. 174), Bayle und Cayol (S. 96), Lobstein (S. 102) u. a.

Aber auch späterhin noch verteidigten ganz besonders die französischen Forscher die Lehre von der Krebsdiathese. Wollte doch sogar Poincaré[1]) die gelbe Farbe der Thyreoidea direkt als einen Ausdruck der Krebsdiathese angesehen wissen.

Der erste Autor, der den lokalen Ursprung des Krebses verteidigte,

zellen sind, so fällt, nach Bostroem, die ganze Lehre Krompecher's von dem Basalzellenkrebs der Haut in sich zusammen!

[1]) Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, XIII, p. 123.

war Peyrilhe (S. 66). Die klinischen Symptome, die Metastasen und besonders die Rezidive, glaubte man nur durch die Annahme einer Krebsdiathese erklären zu können.

Die Zellularpathologie konnte jedoch mit einer Krebsdiathese nicht in Einklang gebracht werden. Vom zellular-pathologischen Standpunkt betrachtet, mußte auch der Krebs als ein lokal beginnendes Uebel angesehen werden.

So war wohl Virchow[1]) auch der erste deutsche Autor, der die lokale Natur des Krebses verteidigte, und nicht die Chirurgen, die späterhin die Priorität in dieser Frage für sich in Anspruch nahmen.

Aber, weshalb und aus welchen Ursachen der Krebs entsteht, — das konnte die Zellularpathologie nicht erklären, und die deutschen Forscher begnügten sich, wie wir gesehen haben, damit, die Krebspathologie nach der morphologischen Seite, auf der Basis der Zellularpathologie, zu fördern.

Von den französischen Forschern war es hauptsächlich Broca[2]), der die Diathesenlehre verteidigte. Anatomisch nachweisen ließ sich diese Krebsdiathese nicht, und Broca konnte nur auf induktivem Wege zu der Aufstellung einer solchen gelangen, auf Grund der klinischen Beobachtungen, der Vererbbarkeit des Krebses und der Rezidive. Den Einfluß einer solchen, im Organismus ruhenden Diathese stellt sich Broca folgendermaßen vor:

1. La Diathèse produit le Cancer.
2. Celui-ci produit l'infection.
3. L'infection produit les tumeurs secundaires multiples, la cachexie et la mort.

Späterhin schränkte Broca allerdings die Diathesenlehre wieder ein, indem er darauf hinwies, daß der primäre Tumor nicht dieselbe Ursache habe, wie der sekundäre. Der Primärtumor entstehe allerdings infolge der Diathese — als solche bezeichnet er eine Ernährungsstörung —, die sekundären Tumoren jedoch werden infolge einer vom Primärtumor ausgehenden Infektion erzeugt, die dadurch entsteht, daß ein Krankheitsstoff in den Blutkreislauf oder in das Lymphgefäßsystem gelangt.

Aber, was das für eine Substanz war, darüber herrschten unter den französischen Forschern die abenteuerlichsten Ansichten. Man beschuldigte den Ichor (bei ulzeriertem Karzinom), ein Blastem (Broca verteidigte, wie wir gesehen haben (vgl. S. 285), noch lange Zeit nach dem Erscheinen der Virchow'schen Zellularpathologie die Blastemtheorie) und feste Elemente als Ursache der Metastasenbildung. Für die letzte Annahme sprechen, nach Broca, hauptsächlich die Langenbeck'schen Experimente (vgl. S. 167).

Wir haben schon wiederholt erwähnt (vgl. S. 168 ff.), welche Schwierigkeiten die Erklärung der Metastasen zur Zeit der Blastemtheorie den Forschern bereitete.

Der erste französische Autor, der sich mit der Metastasenfrage genauer beschäftigte, war Cruveilhier[3]).

Auf Grund einer Beobachtung von Hérard[4]), der bei einem Pleurakarzinom (die Punktion ergab ein blutiges Exsudat!) „De débris cancéreux"

[1]) Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 1854, S. 340; Cellularpathologie, 1858, S. 194, 4. Aufl., S. 258; Geschwülste, 1863, I, 44.
[2]) l. c. S. 285, Bd. I, S. 332. [3]) l. c. S. 165, Bd. V, p. 214.
[4]) Observation communiquée à la Société de biologie par E. Vidal dans le premier trimestre, 1861.

im linken Herzen vorfand, kam Cruveilhier zu der Ansicht, daß diese Krebserkrankung des Herzens nur von einer „Source éloignée“ herstammen könne, und daß diese „Débris cancéreux“ nur durch die Zirkulation in das Blut gelangen konnten. Er bezeichnete diesen Vorgang als „Embolie cancéreuse“.

Cruveilhier kann sich diesen Vorgang nicht erklären; — der „Suc“ ist nicht koagulabel, und Parenchymstücke können nicht durch die Venen bis zum linken Herzen verschleppt werden. Cruveilhier, der selbst nicht mikroskopierte, stand vor einem nicht zu enträtselnden Problem. Nur hypothetisch sprach er die Vermutung aus, daß die Krebszelle vielleicht, wie die Eiterzelle, durch den Blutstrom fortgeschleppt werden könnte.

Klarheit brachte in diese Vorgänge erst die Zellularpathologie, und ihr Begründer Virchow und seine Schüler haben die Lehre von den Metastasen und Embolien ausgebaut und wissenschaftlich begründet.

Unsere Aufgabe ist es nicht, diese wichtigen Ergebnisse deutscher Forscher an dieser Stelle näher zu betrachten (vgl. unsere ausführlicheren Erörterungen über dieses Problem im Bd. II, S. 354ff.). Die Franzosen nahmen von diesen Errungenschaften zuerst wenig Notiz.

Die Diathesenlehre wurde dadurch nicht verdrängt. Aber was verstand man eigentlich unter einer solchen Krebsdiathese?

Cruveilhier, einer der genialsten Forscher, bezeichnete sie als: „Une prédisposition, un état inconnu original ou acquis = c'est l'X des pathologistes.“

Bazin[1]) suchte nun die Diathesenlehre, die doch eigentlich nur auf vagen Hypothesen beruhte, weiter auszubauen. Er unterschied drei Arten von Diathese, eine Diathèse inflammatoire, homoeomorphe und hétéromorphe.

Sein Schüler Guibout[2]) ging noch weiter und unterschied eine Diathèse syphilitique, scrophuleuse, herpétique (Eczema, Psoriasis, Prurigo) und cancéreuse.

Der Unterschied zwischen Herpes und Syphilis einerseits, und Cancer andererseits, ist, nach Guibout, der, daß die beiden ersten Affektionen von außen nach innen wachsen, — der Krebs umgekehrt.

Der eifrigste Vertreter dieser Diathesentheorie bei den französischen Pathologen war jedoch Verneuil[3]), der alle Neoplasmen auf einen konstitutionellen Ursprung zurückführte; diese neoplastische Diathese wäre auch vererbbar. Der Krebs selbst ist, nach Verneuil, der letzte Ausdruck der herpetischen Diathese.

Die Diathesenlehre beherrschte lange Zeit fast die meisten französischen Forscher.

Der erste, der sich mit aller Energie gegen diese Theorie wandte, die zugleich doch auch einen Pessimismus und Nihilismus in bezug auf die Therapie im Gefolge hatte, war der belgische Forscher Bougard[4]) (Bruxelles), der sich eigentlich sein ganzes Leben lang dem Krebsstudium gewidmet hatte. Bougard war, wie wir noch späterhin sehen werden, ein eifriger Verteidiger der Heilbarkeit des Krebses mittels Kaustika.

[1]) Leçons théor. et clin. sur les affect. génér. de la Peau, 1862.
[2]) Maladies de la Peau, 1885.
[3]) Diathèse néoplasique. Revue scientif. Paris 1884.
[4]) Études sur le Cancer. 908 S. Bruxelles 1882, chez Gustave Mayolez. (Ein groß angelegtes Werk, das aber hauptsächlich nur die Ergebnisse der französischen Forschungen berücksichtigt.)

Durch viele Dauerheilungen, die er in diesem großen Werke anführt, glaubte er den Beweis von dem lokalen Charakter des Krebses erbracht zu haben. „Avec toute l'ardeur d'une conviction profonde", verteidigte er die „Curabilité du Cancer et la supériorité des caustiques sur le bistouri dans le traitement de cette maladie."

Bongard unterschied bei dem Cancer drei Perioden, die folgende Prognose haben: a) Lokalisation (heilbar), b) Propagation (Prognosis getrübt), c) Généralisation (unheilbar!).

Bei den englischen Krebsforschern herrschte in bezug auf die Frage: Ist der Krebs ein lokales Leiden oder durch eine Diathese bedingt, keine Einigkeit.

In der großen, diesem Thema im Jahre 1874[1]) gewidmeten Diskussion in der Londoner Pathologischen Gesellschaft, standen sich zwei Parteien gegenüber:

1. Die Vertreter der lokalistischen Theorie, an ihrer Spitze Campbell de Morgan[2]), und
2. die Anhänger der Diathesentheorie, deren vornehmster Repräsentant Sir James Paget war.

Morgan hatte schon vorher in einem besonderen Werke seine Ansichten über die lokale Entstehung des Krebses niedergelegt[3]). Er wendet sich vor allem gegen das von den Anhängern der Diathesentheorie hypothetisch angenommene „Bloodpoison", das bisher noch niemand gesehen hat.

„The disease"[4]), sagt Morgan, „occurs for the most part in persons strong and well nourished and remarkabel for good general health. It may be found in those of a different character, who have been generally invalids, or who have lived a life of hard work. Its prevalence, however, in those, who are healthy and robust, shows that the disease does not arise from want of tone, or defect of nutrition."

Bei so gutem Ernährungszustande kann das Blut nicht vergiftet sein.

Im einzelnen weist Morgan auf die erst nach vielen Jahren auftretenden Rezidive hin, die bei einer Blutkrankheit doch unmittelbar nach der Operation auftreten müßten, ferner auf die lokale Entstehung anderer Geschwülste, wie der Lipome, Fibrome usw., auf die lokale Entwicklung des Krebses aus Warzen und Naevi und auf den Umstand, daß äußere Verwundungen bei Karzinomatösen keinen Cancer hervorrufen!

Demgegenüber stützten sich die Anhänger der Diathesentheorie besonders auf die Erblichkeit des Cancers[5]). Sir James Paget glaubte festgestellt zu haben, daß von drei Karzinomatösen stets einer hereditär belastet gewesen wäre.

Ferner wies Paget hin auf die häufigen Erkrankungen der Frauen an Krebs, den er als eine „Degenerationskrankheit" bezeichnete. Die Frau hat zwei degenerierende Organe, die besonders häufig an Krebs erkranken, — den Uterus und die Mamma.

Zehn Jahre später fand in London wieder über dasselbe Thema eine größere Diskussion statt[6]).

[1]) Medical Times and Gaz., 9. Mai 1874. Transact. of the pathol. Soc., XXV, p. 288.

[2]) Hervorragender Chirurg in London, 1811—1876 (vgl. auch S. 287).

[3]) On the origin of Cancer. London 1872 (Churchill).

[4]) ibidem, S. 15 und 83.

[5]) Wir werden auf diese Frage noch eingehender an einer späteren Stelle zurückkommen.

[6]) Vgl. Verhandl. des Royal College of Surgeons of England, 1884.

Die Diathesenlehre schien jetzt sogar noch mehr Anhänger gefunden zu haben. Die meisten Redner, besonders aber Savory, stimmten darin überein, daß mehr konstitutionelle („All pervading“), als lokale Ursachen den Krebs erzeugten; denn bisher wäre kein spezifisches Element, das den Krebs hervorrufen könnte, gefunden worden.

Unter den deutschen Forschern war die Diathesentheorie, wie wir gesehen haben, durch die Krasenlehre von Rokitansky und Engel (vgl. S. 161ff.) allgemein verbreitet.

Selbst Johannes Müller (vgl. S. 132) hielt den Krebs noch für eine Allgemeinerkrankung. Zur Zeit der Blastemtheorie war man nicht imstande, eine ausreichende, wissenschaftliche Begründung für die lokale Entstehung des Krebses zu geben. Sowohl das Blastem, als auch die Diathese, waren zwar nur hypothetische Begriffe, — aber man hatte nichts Besseres an ihre Stelle zu setzen.

Durch den Einfluß der Zellularpathologie, durch den Nachweis, daß alle Erkrankungen auf die Zellen zurückzuführen seien, mußte man sich nunmehr der Hoffnung hingeben, daß die alte Diathesenlehre, die den Forschern schon soviel Schwierigkeiten bereitet hatte, wenigstens bei den deutschen Forschern ein überwundener Standpunkt wäre.

Aber trotzdem fanden sich auch noch zu dieser Zeit deutsche Forscher, die an die Lehren Rokitansky's anknüpften und die Ätiologie des Krebses auf dieser Basis ergründet zu haben glaubten.

Rokitansky[1]) hatte behauptet: Die Karzinome entstehen und bestehen zwar nicht selten als lokale Uebel, ungleich häufiger geht ihnen jedoch eine Dyskrasie zur Seite, ja, diese liegt sehr gewöhnlich als präexistierende der Entstehung des Karzinoms zugrunde.

Anhänger der Diathesenlehre waren allerdings nur in geringer Zahl vorhanden. Aber selbst ein so hervorragender Krebsforscher wie Billroth[2]), vertrat zu dieser Zeit noch die Ansicht, daß der Krebs eine konstitutionelle Krankheit wäre.

Der eifrigste Verteidiger der Diathesenlehre in Deutschland war jedoch Friedrich Wilhelm Beneke (in Nauheim und Marburg, geb. 1824, gest 1882).

Veranlaßt durch eine, unter der Leitung von Zenker (Erlangen) publizierte Arbeit von Dr. Stich[3]), der das Trauma als eine direkte Ursache für die Entstehung eines Sarkoms verantwortlich machte, wendet sich Beneke in seiner ersten[4]), dieses Thema behandelnden Arbeit zunächst gegen diese Auffassung von der lokalen Entstehung einer malignen Geschwulst.

Das Trauma allein ist, nach Beneke, nicht imstande, die Ätiologie zu erklären, denn nicht jedes Traum hat eine Geschwulst zur Folge. Es muß noch etwas anderes hinzukommen. Man bezeichnete dieses „etwas andere“ bisher als individuelle Disposition oder konstitutionelle Anlage, — aber kein Autor hatte bisher gesagt, was man eigentlich wissenschaftlich unter diesen Ausdrücken verstehe. Es waren nur Schlagworte und Verlegenheitsbezeichnungen.

Beneke versuchte nun den Begriff „Konstitution“ zu erläutern;

[1]) Handbuch usw., S. 342.

[2]) Allg. chirurg. Pathol., 3. Aufl., S. 621.

[3]) Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten. Berliner klin. Wochenschr., 1873, Nr. 47.

[4]) Zur Pathologie und Therapie der Carcinome. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. XV, 1875, S. 538—562.

allerdings konnte er dies nicht auf der Basis des wissenschaftlich begründeten Prinzips der Zellularpathologie tun, sondern er mußte sich wieder auf den alten humoralpathologischen Boden stellen.

„Eine Konstitution", sagt Beneke, „wird sowohl durch die Beschaffenheit der flüssigen, als auch durch die der festen Teile des Organismus bedingt", und eine „konstitutionelle Anlage zu Erkrankungen" kann ebenfalls nur auf Abweichungen der Beschaffenheit der Säfte oder der festen Teile von der Norm, oder auf beiden zugleich, beruhen.

Allgemein herrschte in bezug auf diese Frage bisher eine humoralpathologische Auffassung vor. Man glaubte erbliche Krankheitsstoffe, Anhäufung normaler Stoffwechselprodukte (Harnsäure, Milchsäure usw.) für die krankhafte Konstitution verantwortlich machen zu müssen.

Nach Beneke beruht nun die krankhafte, konstitutionelle Anlage auf einer pathologischen Beschaffenheit der Säfte.

Eine Proportionsstörung, d. h. ein Mißverhältnis der integrierenden, normalen Blutbestandteile ist die Hauptursache der krankhaften Konstitution. Eine Mischung z. B. von einem Plus von Eiweiß und einem Plus von sauren, phosphorsauren Salzen, muß ein anderes Resultat geben, als eine Mischung von einer normalen Quantität Eiweiß und einem Minus von sauren, phosphorsauren Salzen.

Aber auch Abweichungen (angeborene oder erworbene) der anatomischen Apparate, z. B. Kleinheit des respiratorischen Apparates, Enge und Weite der arteriellen Gefäße[1]), im Verhältnis zu den übrigen Organen, sind in Verbindung mit der Säftemischung von der größten Bedeutung für die Konstitution.

Die steten Wechselbeziehungen zwischen Säftemischung und Funktion der Organe ist für die Auffassung einer Erkrankung von größter Wichtigkeit.

Aber es handelt sich, wie Beneke selbst zugibt, hier überall doch nur um schwankende Größen.

Für die Krebsdiathese sind nun, nach Beneke, folgende Faktoren charakteristisch. Zunächst ist im Beginn der Erkrankung ein guter, kräftiger Ernährungszustand vorhanden. Ein Ueberschuß im Bildungsmaterial kann ebenso pathologisch sein, deshalb ist die Ansicht Morgan's (vgl. S. 311), daß dieser Zustand gegen eine Krebsdiathese spräche, nicht richtig.

Ferner haben die Karzinomatösen im Beginn ihrer Erkrankung eine gute Knochenentwicklung, mit einem Ueberschuß an Erdphosphaten. Niemals erkranken die an Krebs Leidenden im Beginn an Oxalurie oder Phosphaturie[2]).

Schon Rokitansky[3]) hatte darauf hingewiesen, daß sich bei Karzinomatösen zuweilen Knochenbildung in großer Menge vorfinde. Beneke macht noch darauf aufmerksam, daß das Knochensystem bei Krebskranken reich an Aschenbestandteilen sei, und daß daher bei diesem Leiden oft frühzeitig eine Verkalkung der Rippenknorpel eintrete. Die Knochenasche bei Karzinomatösen betrug 32—36 Proz., bei Tuberkulösen hingegen nur 27—29 Proz.

Sodann besitzen die Krebskranken vorwiegend weite Arterien. (Bei Tuberkulösen hingegen sind die Arterien oft eng[4]).) Uebrigens hatte, wie

[1]) Vgl. auch die Beobachtungen von Thiersch, S. 226.

[2]) Vgl. auch Beneke: Zur Physiologie und Pathologie des oxalsauren und phosphorsauren Kalkes. Göttingen 1850.

[3]) Allg. pathol. Anatomie, 1. Aufl., S. 332.

[4]) In einer, unter Beneke's Leitung publizierten Dissertation von Kimpan 1874, sind z. B. bei 11 unter 14 Karzinomkranken auffallend weite Gefäßlumina gefunden

ich nebenbei bemerken will, schon Cruveilhier[1]) auf diesen Umstand hingewiesen.

Cruveilhier unterschied beim Krebs zwei Arten von Gefäßen:

1. Arterien und Venen, die vom Organismus herüberkommen;
2. eigene Gefäße, die aber nur venöser Natur seien.

Dem Venennetz schrieb Cruveilhier, wie wir gesehen haben, die Absonderung des Krebssaftes zu.

Auch Joh. Nepomuk Nußbaum betonte die Wichtigkeit dieser Erscheinung bei Krebskranken[2]).

Wichtige Symptome der Krebsdiathese sind, nach Beneke, ferner die Anlagen zur Fettbildung, die Erblichkeit und das Verhältnis des Karzinoms zur Tuberkulose. Beneke stellte sich hier fast ganz auf den Rokitansky'schen Standpunkt (vgl. S. 162), daß Karzinom und Tuberkulose sich gegenseitig ausschließen. Die längst überwundene Krasenlehre Rokitansky's wurde durch Beneke wieder ans Tageslicht gezogen. Nur modifizierte Beneke den exklusiven Standpunkt Rokitansky's dahin, das Karzinom und Tuberkulose in seltenen Fällen nacheinander, aber nie nebeneinander bei demselben Individuum vorkommen können.

Der französische Forscher Burdet[3]) hingegen hatte zu dieser Zeit das Karzinom und die Tuberkulose in innige Beziehungen zueinander gebracht, indem er behauptete, daß das Karzinom in den folgenden Generationen die stärkste Anlage zur Tuberkulose abgebe[4]).

Beneke führte ferner für die Krebsdiathese den Reichtum des Blutes an Myelin und Cholestearin an[5]) und die Tatsache, daß Karzinomzellen sich nur auf ganz bestimmt prädisponiertem Boden entwickeln, da Impfungen bisher nicht gelungen sind, und schließlich glaubte Beneke auch das phlegmatische Temperament, wie es die Alten getan haben, für die Krebsdiathese in Anspruch nehmen zu können.

Die Einwände Morgan's sucht Beneke durch die Annahme zu widerlegen, daß die Konstitution allein, noch nicht einen Krebs hervorrufen könne, sondern, daß auch Gelegenheitsursachen hinzukommen müßten. Bis dahin bleibe die Krebsdiathese latent. Nicht alle Warzen z. B. werden kanzerös, sondern nur, wenn eine Krebsanlage vorhanden wäre. Daß äußere Verwundungen kein Karzinom bei Krebskranken hervorrufen, bilde keinen Einwand gegen die Diathese, da bei Tuberkulösen durch ein Trauma auch nicht ein Tuberkel entstehe.

Auch in weiteren Arbeiten suchte Beneke späterhin seine Ideen zu vertreten[6]). Er glaubte als die Ursachen einer präkarzinotischen Diathese ein Übermaß von Phosphorsäure, Kalk, Kali, Eisen und Albu-

worden. Vgl. auch v. Hößlin: Über den Zusammenhang von Konstitutionsanomalien und Veränderungen der Gefäßweite (Arbeiten aus dem pathol. Institut zu München), Stuttgart 1896. In einem von mir beobachteten Falle von allgemeiner Karzinose, ausgehend von einem Karzinom des Scheitelbeins mit Metastase in der Dura usw. zeigte es sich hingegen bei der Sektion, daß die arteriellen Gefäße auffallend eng und dünn waren, die A. vertebralis war z. B. kaum 1 mm stark.

[1]) l. c. S. 165, Bd. V, S. 166.

[2]) Bayer. ärztl. Intelligenz-Bl., XXII, 11 und Wiener med. Presse, XVI, 30, 31.

[3]) Le cancer considéré comme une source tuberculeuse. Paris 1872.

[4]) Wir werden auf diese Frage noch an einer anderen Stelle im Zusammenhang zurückkommen. Vgl. auch Bd. II, S. 105ff.; Bd. III_1, S. 62, 197 usw.

[5]) Schon in früheren Arbeiten (Arch. f. wissensch. Heilkunde, V, p. 427) hatte Beneke auf den Reichtum der Krebse und der Nerven an Myelin hingewiesen. (Die Myelinreaktion bestand in der Anwendung von Schwefelsäure auf feine Krebsschnitte.)

[6]) Berliner klin. W., 1880, Nr. 11.

minaten in den Körpersäften — also eine vermehrte Anwesenheit nicht oxydierter Albuminate — verantwortlich zu machen.

Beneke und die Anhänger der Diathesenlehre mußten aber ihre Lehren, falls sie irgendwie Anspruch auf wissenschaftliche Bedeutung machen wollten, in einen Zusammenhang mit der Zellularpathologie bringen, die doch nun einmal als die Basis aller pathologischen Vorgänge von allen Forschern anerkannt wurde.

Van Corput[1]) glaubte diese Beziehungen in dem Umstand zu finden, daß die Zellen nicht die Fähigkeit besäßen, die zu reichlich zugeführten Albuminate zu verarbeiten. Das überschüssige Material werde zu einer atypischen Zellwucherung verwendet.

Auch Rudolf Beneke[2]) äußerte sich zu dieser Frage in dem Sinn, daß er das Karzinom als eine Zellerkrankung der Epithelien, die in Störungen des normalen Gleichgewichts der Zellkräfte besteht, bezeichnet. Die Kraft der Wucherung nimmt auf Kosten der funktionellen zu. Unter Konstitution verstand er eine größere oder geringere Vitalität der Zelle, eine Schwäche, die schon ab ovo ererbt wäre.

Aehnlich lauteten auch die Erklärungen von S. Woodhead[3]) und C. Powell White[4]), die eine Entstehung des Karzinoms durch die Störung des Gleichgewichts zwischen funktioneller und vegetativer Zelltätigkeit auf Kosten der ersteren annahmen. Wenn eine Störung der Ernährung eintritt, z. B. bei chronischen Reizen, dann teilen sich die Zellen, um relativ große Oberflächen behufs besserer Ernährung zu bekommen und geraten in Proliferation bei abnehmender, funktioneller Kraft.

Aber diese Erklärung Woodhead's ist, nach Beneke, nicht richtig, da ja Ernährungsmaterial genügend vorhanden sei.

Wir wollen an dieser Stelle, wo es nur darauf ankommt, die Diathesenlehre im allgemeinen zu beleuchten, die Ansichten Beneke's, speziell über die Karzinomzellen, nicht weiter erörtern. Wir werden noch späterhin Gelegenheit haben, auf diesen Gegenstand zurückzukommen. Jedenfalls sprach Rudolf Beneke noch im Jahre 1892 offen aus[5]), daß die Rokitansky'sche Lehre von der Dyskrasie noch jetzt allgemein anerkannt werden würde, wenn man sich nicht scheute, die Karzinome, wie es die alte Lehre von der Konstitution verlangte, als Ausscheidungsprodukt anzusehen.

Bis in die neuere Zeit hinein haben hervorragende Forscher die Lehre von Rokitansky und Beneke als bedeutungsvoll für die Krebspathologie anerkannt.

Am nächsten stand wohl diesen Lehren in neuerer Zeit noch Paget[6]) gegenüber, der sowohl eine lokale als auch allgemeine Anlage zur Bildung eines Karzinoms für notwendig ansah, beide sollen erblich übertragbar sein.

Nach Paget soll das Blut in diesem Falle eine große Neigung haben, das krebsige Material zu bilden. Ebenso glaubte auch Groß[7]) an eine Vererbung gewisser Gewebeeigentümlichkeiten[8]).

[1]) Bullet. de la Soc. de Méd. de Gant. 3. Nov. 1883.

[2]) Vgl. Schmidt's Jahrb., 1892, Bd. 234. Dieser Autor ist nicht zu verwechseln mit dem vorher genannten Friedr. Wilh. Beneke. Rudolf Beneke war zu dieser Zeit Prosektor am städtischen Krankenhaus in Braunschweig.

[3]) Edinburg med. J., Juli 1888, p. 26.

[4]) The Lancet. 22./2. 1902.

[5]) Vgl. Schmidt's Jahrb., 1892, Bd. 234.

[6]) Brit. med. Journ. Nov. 1887.

[7]) Americ. Journal. Nov. 1887.

[8]) Wir werden auf die Frage der Heredität noch an einer anderen Stelle im Zusammenhang zurückkommen.

Auch Esmarch[1]) hielt eine Prädisposition der Gewebe bei der Krebsbildung für notwendig. Ebenso spricht Hauser[2]) von der Möglichkeit des Bestehens einer in ihrem Wesen uns völlig unbekannten Disposition.

Als Anhänger der Diathesenlehre von Rokitansky und Beneke erklärten sich auch Severin Robinski[3]), Helmkampf[4]) und J. E. Alberts[5]).

Allgemein unterschied man zu dieser Zeit, besonders in Deutschland, eine erworbene und eine ererbte Anlage[6]).

Man verstand unter „Disposition" eine gewisse labile Beschaffenheit der Körpergewebe, die unter der Einwirkung, entweder derselben, oder anderer Schädlichkeiten, später zu der typischen Erkrankung führt, also eine gewisse Gewebsschwäche.

Am eingehendsten beschäftigte sich mit dieser Frage E. Wagner[7]), der sich als ein eifriger Anhänger der Diathesenlehre zeigte. Aber auch er konnte wenig Positives bringen. Unter konstitutioneller Anlage verstand er ein Konglomerat von Eigenschaften, die sich auch vererben können, — als solche sah er den allgemeinen Körperbau, die Haut, die physiologischen Leitungsdifferenzen der Haut, die Herzkraft, weite Arterien usw. an.

Als man, wie wir späterhin sehen werden, auch die Entwicklungsgeschichte zu einer Erklärung der Krebsentstehung heranzog, als Cohnheim und Ribbert (vgl. Abschn. V) ihre Theorien aufstellten, an die sich die mannigfaltigsten Fragen und Forschungen knüpften, suchte man auch die Rezidive, deren rätselhafte Erscheinung sich ja am besten auf eine Diathese zurückführen ließ, wiederum vom lokalistischen Standpunkte aus, zu erklären. Aber bis in die neuere Zeit hinein konnte man sich von dem Begriff einer spezifischen Disposition, die auch bei den Rezidiven eine Rolle spielt, nicht ganz frei machen.

Die Frage nach der Entstehung von Rezidiven wurde fast bei jeder Theorie, bis in die Neuzeit hinein, als eine überaus wichtige für das Krebsproblem anerkannt.

Man hatte, wie wir gesehen haben, früher allgemein angenommen, daß das Rezidiv eine echte Neuerkrankung wäre. Nur wenige Forscher, wie z. B. Peyrilhe (vgl. S. 66), wagten es, die lokale Entstehung des Krebses und der Rezidive zu verteidigen.

Erst Thiersch (vgl. S. 229) sprach in seinem bedeutenden Werke (p. 234) zum ersten Male aus, daß das Rezidiv die Folge einer unvollständigen Exstirpation wäre. Thiersch entschuldigte sich sogar, daß er durch eine derartige Behauptung die Ehre der Chirurgen anzugreifen wage.

Thiersch[8]) unterschied, wie wir gesehen haben, 1. ein kontinuier-

[1]) Arch. f. klin. Chir., 1889, Bd. 39, S. 327.

[2]) Das Zylinderepithelkarzinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890, 12 Taf. und 268 S. S. 147.

[3]) Die Heilung des Krebses nach eigenen Untersuchungen und Beobachtungen dargetan, Berlin 1891, 230 S., gr. 8°, ein höchst weitschweifiges und unwissenschaftliches Werk, das auf die Empfehlung innerer Anwendung von Kali chloricum hinausläuft.

[4]) Das Carcinom und seine Behandlung. Deutsche Mediz. Zeit., 1886, Nr. 46.

[5]) Das Carcinom in historischer und experim. pathol. Beziehung. Jena 1887, 4°, 206 S.

[6]) Vgl. Auerbach: Deutsche Mediz. Zeit., 1886, S. 655. Jany und Wolff: Über Vererbung, Virchow's Archiv, Bd. 103 und 105.

[7]) Die Krankheitsanlage. (Deutsches Archiv f. klinische Medizin, 1888, Nr. 4/5.)

[8]) Vgl. S. 229.

liches Rezidiv, 2. ein Infektionsrezidiv, 3. ein regionäres Rezidiv. (Neuentwicklung in der Umgebung des Primärsitzes.)

Späterhin jedoch, als man sah, wie frühzeitig die Krebszellen in die Umgebung kommen, ließ man das regionäre Rezidiv fallen.

Das kontinuierliche Rezidiv erkannten Billroth und Winiwarter[1]) nicht an, da diese Autoren vollständig im Banne der Diathesenlehre standen, während die späteren Forscher nur das kontinuierliche Rezidiv als ein echtes ansahen.

Boll hatte dann späterhin, ebenso wie Thiersch, die nicht vollständige Ausrottung des ganzen erkrankten Gefäßstammes als die Ursache des Rezidivs angesehen (vgl. Abschnitt V).

Auch G. Winter[2]) vertrat den Standpunkt von Thiersch, indem er unter Rezidiv das Weiterwachsen von Krebsteilen, welche bei der Operation in loco, in den Drüsen oder in inneren Organen zurückgelassen worden sind, verstand.

Alle neueren Forscher waren derselben Ansicht, bis auf W. Petersen[3]), der wieder die Diathesenlehre zur Erklärung der Rezidive heranzog.

Nach Petersen ist das Rezidiv eines Karzinoms eine solche Wiederkehr der Erkrankung, welche in ursächlichem Zusammenhang mit dem primären Karzinom steht.

Jede Wiederkehr des Karzinoms, welche weder einen direkten (zurückgebliebene Reste) oder indirekten (die in der Umgebung bestehende Disposition kommt zum Ausbruch) Zusammenhang mit dem Primärtumor erkennen läßt, ist, nach Petersen, eine echte Neuerkrankung.

Fabre-Domergue[4]) unterschied nur zwei Arten von Rezidiven (Repullation):

Das unmittelbar nach Abtragung der Geschwulst auf dem Operationsfelde entstehende ist leicht zu erklären, teils durch die inkomplette Entfernung des Tumors, oder dadurch, daß die Transformationsgrenze weit über das Operationsfeld hinausging, oder durch die Annahme, daß Geschwulstteile während der Operation auf das Operationsfeld fielen.

In ähnlicher Weise hatte schon Broca[5]) die Rezidive eingeteilt:

1. In ein Rezidiv „par repullation" (nach vollständiger Zerstörung der Geschwulst).

Uebrigens machte auch schon Broca auf die mikroskopischen Herde aufmerksam.

2. In ein Rezidiv „par continuation" (bei teilweiser Zerstörung).

Früher unterschieden die französischen Autoren ein „Récidive à distance" und ein „Récidive sur place".

Die erste Form deutete man allgemein als den Ausfluß einer Diathese.

Schwieriger zu deuten ist, nach Domergue, die zweite Art, das eigentliche Rezidiv, welches oft erst mehrere Jahre nach einer glücklichen Operation an derselben Stelle oder an einem entfernten Orte entsteht.

Hier zieht auch Fabre-Domergue die Disposition zu Hilfe, indem er diese Art Rezidiv gleichsam für einen zweiten, primären Cancer erklärt.

Das von Thiersch aufgestellte regionäre Rezidiv gab übrigens zu

---

[1]) Allgemeine chirurgische Pathologie, 15. Aufl., S. 827.

[2]) Über die Rezidive des Uteruskrebses. Stuttgart 1893. p. 5. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäk., XXVII, p. 108.

[3]) Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. 32, 1902, S. 592 und Bd. 34.

[4]) Les Cancers épithéliaux. Paris 1898.

[5]) l. c. S. 285.

vielen Mißverständnissen Veranlassung, deshalb nahm Franz König[1]) eine andere Einteilung der Rezidive vor.

König unterschied:

1. Das lokale Rezidiv (Wiederkehr an der ursprünglichen Stelle),
2. das regionäre Rezidiv (Wiederkehr in den zugehörigen Lymphdrüsen),
3. das metastatische Rezidiv (Wiederkehr in Metastasen).

Aber auch bei dieser Einteilung kam es zu Mißverständnissen wegen der Beschränkung auf die Lymphdrüsen, und weil die Bezeichnung regionär bisher in einem anderen Sinne gebraucht war. Deshalb schlug Winter eine anatomische Einteilung der Rezidive vor, indem er

1. ein lokales oder Wundrezidiv,
2. ein Lymphdrüsenrezidiv (an irgendeiner Körperstelle),
3. ein metastatisches Rezidiv,

unterschied.

Diese Einteilung wurde allgemein angenommen, und nur Hauser hielt noch an dem regionären Rezidiv Thiersch's fest.

Als man dann späterhin der Art des Wachstums des Karzinoms, besonders auf Grund der Ribbert'schen Theorie, mehr Aufmerksamkeit schenkte und, wie wir sehen werden, ein unizentrisches und multizentrisches Wachstum unterschied, wurden auch die Rezidive wieder anders eingeteilt.

So unterschied Petersen[2]) bei der unizentrischen Entstehung des Karzinoms ein direktes Rezidiv, während bei der multizentrischen Karzinombildung direkte und indirekte Rezidive vorkommen.

Bei der letzteren Art der Karzinombildung müßte, nach Petersen, auch die Radikaloperation viel ausgiebiger vorgenommen werden.

Noch eine andere Erscheinung in der Krebspathologie wurde mit der Diathesenlehre in innigen Zusammenhang gebracht, das war die Beobachtung, daß bei einem und demselben Individuum hin und wieder mehrere primäre Karzinome der verschiedensten Art und an den verschiedensten Stellen auftreten.

Derartige Mitteilungen machten schon Broca[3]), der vier Fälle von multiplen, primären Karzinomen beobachtete, und Lebert[4]). (Zehnmal in beiden Mammae.)

Dann lenkte in Deutschland zuerst Volkmann[5]) die Aufmerksamkeit auf die multiplen, primären Karzinome beim Teer- und Paraffinkrebs und Schornsteinfegerkrebs, dessen erste Beschreibung, wie wir schon erörtert haben, von Percival Pott (vgl. S. 89) herrührt.

Es folgte dann eine Reihe von Mitteilungen über multiple, primäre Krebse derselben Art, von Sudhoff (1875)[6]) (multiple, primäre Knochenkrebse), Hausmann[7]) (doppelseitige, primäre Nierenkrebse), von Winiwarter[8]) (doppelseitiger Brustkrebs und Karzinom des Jejunums), von C. Schimmelbusch[9]) (drei primäre Gesichtskrebse); dann Mitteilungen

[1]) Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie, p. 807.
[2]) Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 32, 1902.
[3]) Mém. de l'Acad. de Méd., T. XVI, p. 649.
[4]) Traité des maladies cancér. 1851.
[5]) Verhandl. d. deutschen Gesellschaft f. Chirurgie. 1874.
[6]) Vgl. l. c. S. 278 und: Perls, Lehrbuch d. allg. Pathologie, S. 480.
[7]) Berliner klinische Wochenschrift, 1876, 45.
[8]) Beiträge zur Statistik der Karzinome, 1878, p. 76.
[9]) Archiv f. klinische Chirurgie, 1889, Bd. 39, p. 860.

von G. Mandry[1]) (über symmetrische, primäre Karzinome an beiden Ohrmuscheln und an beiden Unterschenkeln), von K. Glenk[2]) (vier multiple, primäre Magenkarzinome), von Ed. Albert[3]) (bilaterales Mammakarzinom, Carrière und Deléarde[4]) (symmetrisches Epitheliom beider Nebennieren) u. a.

Ueber multiple, primäre Karzinome verschiedener Struktur bei demselben Individuum berichteten Volkmann[5]) (Zylinderzellenkrebs des Rektums und Plattenepithelkrebs an den Nates), C. Kaufmann[6]) (Kankroid des Handrückens und Talgdrüsenkrebs am Auge), Röseler[7]), Beck[8]) (Plattenepithelkrebs an der Zervix und Zylinderzellenkrebs des Kolons), Cordes[9]) (destruierendes Adenom des Magens und Pflasterepithelkrebs am Fuße), Lannois und Courmont[10]) (Duodenal- und Oesophaguskrebs), O. Israel[11]) (zwei Fälle, a) Kankroid der Zunge und Zylinderzellenkarzinom des Jejunums, b) Zylinderzellenkarzinom der Gallenblase und Kankroid des Pankreaskopfes), L. Bard[12]) (Plattenepithelkrebs des Uterus und Zylinderzellenkrebs des Pankreas), C. Th. Eckardt[13]) (Adenokarzinom des Fundus uteri und malignes, zystisches Adenom der Zervix), Hofbauer[14]) (Plattenepithelkarzinom der Zervix und Carcinoma cylindroepitheliale beider Tuben) u. a.

An Mitteilungen dieser Art fehlte es also nicht, es handelt sich bloß darum, alle diese Beobachtungen daraufhin zu prüfen, ob es sich um wirklich echte, primäre Karzinome oder um Metastasen gehandelt hat.

Vielfach wurden auch die sog. Kontaktinfektionen, auf die wir noch späterhin zurückkommen werden, als primäre Krebse angesehen. Auf diese Weise erklärt z. B. Kaufmann seine Beobachtung, da der Patient sich mit dem Kankroid des Handrückens häufig das Auge zu reiben pflegte[15]).

Um nun sicher beurteilen zu können, ob es sich in der Tat um multiple, primäre Krebse handelt, stellte Billroth[16]) für die Diagnose folgende Forderungen:

1. Beide Karzinome müssen eine verschiedene, anatomische Struktur haben,
2. jedes der Karzinome muß histogenetisch vom Epithel des Mutterbodens abgeleitet werden,

[1]) Bruns' Beiträge zur Chirurgie, Bd. 8.
[2]) Ein Fall von multiplem primären Carcinom des Magens. I.-D. 1900.
[3]) Wiener med. Wochenschrift, 1899.
[4]) Arch. de Méd. expér., 1900.
[5]) Bruns' Beiträge zur Chirurgie, 1875, S. 358.
[6]) Virchow's Archiv, 1879, Bd. 75, S. 317.
[7]) Virchow's Archiv, Bd. 77, S. 372.
[8]) Prager med. Wochenschrift, 1883, Nr. 18.
[9]) Virchow's Archiv, Bd. 145, S. 422.
[10]) Revue de Méd., 1894, p. 291.
[11]) Verhandlungen der Berliner mediz. Gesellschaft. 18. Dez. 1895.
[12]) Arch. génér. Mai 1891.
[13]) Archiv f. Gynäkol., Bd. 55, 1898.
[14]) ibidem. Vgl. außerdem noch Michelsohn, I.-D., Berlin 1889; Notthaft (Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 43); Abesser (Zunge und Jejunum), I.-D., Berlin 1887; Podronzek (Prager med. Wochenschr., 1887, 14); Löhlein (Deutsche med. Wochenschr., 1889, 25); H. Hamm (Prager med. Wochenschr., 1896, 20); C. Herschel (Zur Multiplizität maligner Neubildungen), I.-D., Halle 1895; Baker (Naturforscher-Vers., Aachen 1900); R. Grünfeld (Münchener med. Wochenschr., 1901, 33); Litten (Verein f. innere Medizin, 21. 12. 1903).
[15]) Vgl. auch die Beobachtung von Luecke (Lehre von den Geschwülsten in: Pitha Billroth's Handbuch, S. 51).
[16]) Allg. chirurgische Pathologie und Therapie, 1889, S. 908.

3. jedes Karzinom muß seine eigenen Metastasen haben.

Alle diese Forderungen zu erfüllen, war oft nicht möglich.

R. Bucher[1]) glaubte, daß es für die Diagnose eines Primärtumors schon genüge, wenn man die Geschwulst von dem Epithel des Mutterbodens ableiten könne; im übrigen hält er eine Implantation von Karzinom auf epithelbedeckte Flächen nicht für beweiskräftig.

Bucher ist der Ansicht, daß es sich auch in dem Kaufmann'schen Falle um multiple Primärkrebse, oder um Metastasenbildung durch retrograde Lymphstauung gehandelt hätte.

Bucher teilt selbst eine Anzahl von Beobachtungen dieser Art mit und sucht auch die Entstehung der multiplen Primärkrebse zu erklären.

Nach Bucher treten multiple, primäre Krebsherde da auf, wo ausgebreitete Erkrankungen vorliegen, welche erfahrungsgemäß, besonders in größeren Organen, in Krebs umschlagen, ferner an solchen Stellen, wo ein besonders intensiver Reiz stattfindet, zumal an der Haut (Xeroderma, Rußwarzen, Paraffinkrätze, Arsenkeratose usw.), sobald die Erkrankung einen langsamen Verlauf nimmt.

Aber zum Ausbruch des Krebses gehört auch, nach Bucher, eine karzinomatöse Disposition.

Man bemühte sich schließlich auch, als man die histogenetische Struktur des Krebses genauer erforscht hatte, den histologischen Unterschied zwischen Primärtumor und Metastasen zu finden.

Schon Waldeyer[2]) hatte histologisch den Primärtumor als eine irreguläre Hyperplasie eines ganzen Organes angesehen und die Metastasen als rundliche Gebilde, welche das Gewebe verdrängen.

Auch die neueren Forscher, wie z. B. C. Schimmelbusch[3]), betrachteten den Primärtumor als einen Uebergang des Organs in Krebs, während durch das Wachsen der metastatischen Geschwulstkeime die Organgewebe, in denen die Metastase sitzt, verdrängt werden, die Zelle wird platt gedrückt und nekrotisch.

Man muß deshalb, um entscheiden zu können, ob es sich um einen Primärtumor oder um eine Metastase handelt, die Grenzzone genauer untersuchen und wird dann finden, daß beim Primärtumor ein allmählicher Uebergang von Organgewebe in Tumorgewebe stattfindet, während die Metastase scharf vom Muttergewebe abgegrenzt ist.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit diesem Problem M. Walter[4]) Dieser Autor teilte das Auftreten multipler, primärer Karzinome in mehrere Formen ein:

1. Multiple, durch Krebsimplantation entstandene Karzinome.
2. Fälle von doppelseitigem Karzinom in gleichartigen Organen. (Symmetrische Erkrankungen, Systemerkrankungen.)
3. Fälle von multiplen Karzinomen, a) in demselben Organ, b) in verschiedenen Organen.
4. Fälle von Kombination verschiedenartiger Neubildungen, a) in demselben Organ, b) in verschiedenen Organen.

[1]) Zur Kasuistik und Beurteilung der multiplen, primären Karzinome. I.-D. Zürich 1893. Vgl. auch Ziegler's Beiträge, Bd. 14, 1893, S. 71. In dieser Arbeit finden sich auch genauere Literaturangaben. Vgl. über die weiteren Forschungen in bezug auf multiple, primäre Karzinome und in bezug auf die Rezidivfrage, Bd. 11, S. 406ff., 417ff.

[2]) Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, 1873, Nr. 33.

[3]) Archiv f. klin. Chirurgie, 1889, Bd. 39, p. 860.

[4]) Über das multiple Auftreten primärer, bösartiger Neoplasmen. I.-D., 1896. Rostock. Vgl. auch Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 53, Heft I.

Walter führt für die verschiedenen Arten, teils selbst beobachtete, teils aus der Literatur gesammelte Beispiele an.

Was nun die Ätiologie dieser Multiplizität betrifft, so glaubt Walter folgende Ursachen dafür verantwortlich machen zu können:

1. Krebszellenimplantation, 2. Multiplizität von Reizen, 3. Multiplizität von Geschwulstanlagen.

Also bis in die neuere Zeit hinein glaubte man bei der Ätiologie des Karzinoms die Disposition — (Anlage oder Diathese) — nicht entbehren zu können.

Wir sehen wiederum, wie auch in dieser Frage, die die ätiologische Seite der Krebspathologie berührt, alle Forscher nur vage Hypothesen aufstellen; ein positiver Beweis für die konstitutionelle Veranlagung zur Krebserkrankung ist nicht erbracht worden.

Die Autoren kamen über die Rokitansky'sche Krasenlehre nicht hinaus, und auch die Zellularpathologie war nicht imstande, die Krebsfrage, nach der ätiologischen Seite hin, weiter zu fördern.



V.

Die Embryonaltheorien.



Bisher handelte es sich bei unseren Erörterungen hauptsächlich um die morphologische Seite der Krebspathologie; die Ätiologie ist nur von einzelnen Forschern gestreift worden. Die Atra bilis, die Lymphtheorie, die Broussais'sche Entzündungstheorie hatten nur noch ein historisches Interesse.

Die Epithelialtheorie hatte ihren Platz trotz aller Einwände behauptet, — auch die Endothelfrage endigte schließlich mit einem Siege der Epitheltheorie.

Nun aber, nachdem die Krebsfrage, soweit sie das Morphologische betraf, geklärt erschien, versuchte man auch das Hauptproblem — die Frage nach der eigentlichen Ursache der Krebsbildung — zu lösen.

Vom zellular-pathologischen Standpunkt aus kam man in diesem Punkt auch nicht weiter; die Diathesenlehre war teilweise zu hypothetisch und befriedigte nicht, und die Irritationslehre beruhte auch auf einem hypothetischen Faktor.

Die einzig wissenschaftliche, auf zellular-pathologischem Boden stehende Theorie war bisher die Thiersch'sche (vgl. S. 227), die das Problem der Ätiologie zu erklären versucht hatte. Aber auch diese Theorie fand nicht allgemeine Anerkennung. Schon Waldeyer bekämpfte sie, indem er gerade das Gegenteil behauptete (vgl. S. 236), und deshalb bemühten sich die Forscher, nunmehr das Krebsproblem von einem anderen Gesichtspunkte aus zu lösen, und zwar vom entwicklungsgeschichtlichen.

Wir müssen hier zunächst

Franz Boll's Theorie
(1876)

erörtern.

Weder die Bindegewebs-, noch die Epithel- und Endotheltheorie vermochten das große Rätsel der Krebsätiologie zu lösen.

Franz Boll[1]), der geniale und leider nur allzu früh verstorbene Forscher, suchte von einem neuen Gesichtspunkte aus dieser Frage näher zu treten. Boll, der schon als Student in Berlin im Jahre 1869 durch die damals gerade erschienene Arbeit von Köster, der neue Bahnen in der Krebsforschung eröffnete, angeregt wurde, sich mit dieser Frage zu be-

[1]) 1849—1879. Schüler von Dubois-Reymond, Entdecker des Sehpurpurs, später Professor der vergleichenden Anatomie und Physiologie an der Universität Bonn, in seiner Monographie: „Das Prinzip des Wachstums". Eine anatomische Untersuchung. Berlin 1876. 82 S. 8°. Mit 1 Kupfertafel und 3 Holzschnitten. (Prof. Ranvier gewidmet.)

schäftigen, schildert den damaligen Stand in der Krebsfrage folgendermaßen (S. 2):

„Es stehen sich zwei Theorien diametral gegenüber, von denen eine jede sehr wohl die Lücken und Irrtümer der gegnerischen Theorie anzeigen, aber nicht ihre eigene Richtigkeit beweisen kann. Einen Augenblick lang tritt eine neue Theorie zwischen die Streitenden und sucht, wie die beiden ersten, aus der „Wucherung" des Bindegewebes und der Epithelien, so aus der der Lymphgefäßendothelien die Bildung der Krebse herzuleiten; aber auch sie erweist sich als vollkommen ungenügend, das große Rätsel zu lösen."

Der Fehler, der allen drei Theorien in bezug auf die Ätiologie des Krebses anhaftete, war, nach Boll, der, daß man bisher ohne weiteres annahm, daß irgendeinem Gewebe an und für sich die Eigenschaft zukomme, durch spontane Vermehrung seiner Elementarteile einen pathologischen Wachstumsvorgang auszuführen.

Alle drei Theorien stimmen in dieser durch nichts bewiesenen Voraussetzung überein, — sie differieren nur darin, daß jede einzelne einem anderen Gewebe diese Eigenschaft vindizieren will.

„Einstülpungen, Wucherungen, Zapfenbildung werden ohne weiteres als eine Eigenschaft der Gewebe angesehen, wie wenn die Autoren persönlich mit dabei gewesen wären."

Was aber die Autoren, nach Boll, gesehen haben, sind Produkte, aber keine Prozesse.

Diese Ausdrücke rührten von der Entwicklungsgeschichte her, besonders von Remak; aber Boll vermißte auch hier die wissenschaftliche Begründung des aufgestellten Dogmas, — daß irgendeinem Gewebe, oder irgendeiner Zellenmasse an und für sich die Eigenschaft zukomme, durch spontane Vermehrung seiner Elementarteile einen embryonalen Wachstumsvorgang auszuführen.

Dieser Satz bildet nun die unbewiesene Voraussetzung der Krebstheorien in der Entwicklungsgeschichte.

Die Richtigkeit dieses Satzes, die Remak nie bewiesen hat, will Boll nun untersuchen.

Zu diesem Zweck studierte er genau das Wachstum eines embryonalen Organs, nämlich, nach dem Vorbild von Remak, das der Lunge des bebrüteten Hühnchens, um das Problem der Bestimmung der physiologischen Funktion des Wachstums zu lösen.

Zunächst nun untersuchte Boll das Verhältnis der Blutgefäßschlingen zu der wachsenden Epithelialanlage der Lunge, während des 8.—11. Tages der Bebrütung — (von Remak nicht beobachtet) — mittels einer von Boll selbst angegebenen Gefriermethode.

Dabei konnte Boll folgende Beobachtungen machen:

1. Die Blutgefäße sind nach einem strengen Gesetz angeordnet, indem sie stets nur die Buchten und Täler, niemals aber die Vorsprünge und Erhabenheiten der epithelialen Lungenanlage berühren.
2. In der Nähe der Blutkapillaren ist die Epithelialschicht verdünnt, — entfernt von den Kapillaren verdickt.

Die Bindegewebszellen stehen an den Enden der Lungenvorsprünge senkrecht zu den letzteren; in den Lungeneinschnitten sind sie senkrecht gegen den Grund gerichtet. An den Längsseiten der Lungenvorsprünge herrscht eine mehr indifferente Form der Bindegewebszellen vor.

Remak hatte beobachtet, daß für alle drüsigen Organe der Bildungsvorgang des Wachstums ein identischer ist.

Aber welches dies Prinzip ist, hat er nicht gefunden, sondern nur umschrieben, indem er jedem epithelialen Drüsenkeim die Fähigkeit zuschrieb, proprio motu in das unterliegende Gewebe einzudringen (Einstülpung), und als Sprossen, Ausläufer und Fortsätze mit einer gewissen, großen Regelmäßigkeit auszuwachsen.

Nur diese einzige Elementarkraft wurde von Remak für das Wachstum verantwortlich gemacht und von den Forschern akzeptiert. Aber in der Natur ist, nach Boll, eine Wechselwirkung zweier oder mehrerer Kräfte zu einem physikalischen Vorgang notwendig.

Nur Reichert machte den Einwand, wie es zu verstehen wäre, daß bei einem solchen Wachstumsprozeß die epithelialen Fortsätze stets gegen die Matrix, d. h. gegen den Ort des mechanischen Widerstandes wachsen und vorgeschoben werden. Aber dieser Einwand wurde nicht weiter beachtet.

Boll versuchte nun die Lücke in der Remak'schen Theorie auszufüllen, indem er den Satz aufstellte, daß auch die gefäßführende, bindegewebige Grundlage beim Wachstum Veränderungen erleide, mit ebensolcher charakteristischen Regelmäßigkeit, wie die epitheliale Anlage.

Boll stellt auf Grund dieser Auffassung nun das Prinzip auf:

„Die Entwicklung der Lunge ist ein Kampf zwischen dem gegen die bindegewebige Grundlage vordringenden Epithel und den gegen das Epithel vordringenden, gefäßführenden Fortsätzen der bindegewebigen Grundlage; die Lunge selbst ist nicht das Resultat eines rein einseitigen Entwicklungsprinzips, sondern eines Kompromisses zwischen zwei verschiedenen, sich gegenseitig bestimmenden Prinzipien."

Auch jedem wachsenden Kapillarrohr kommt eine in der Richtung seiner Längsachse wirkende Druckkraft zu, welche auf die Form des zu bildenden Organes bestimmend einwirken kann.

Ein **Gefäßbaum** steigt aus der bindegewebigen Grundlage auf und dringt gegen die epitheliale Anlage der Lunge vor. An jeder Stelle, wo eine Kapillarschlinge dieses Gefäßbaumes die Epithelialschicht berührt, treibt sie sie vor sich her und verdünnt sie. — Durch dieses mechanische Wachstum entstehen die Lungeneinschnitte.

Die regelmäßige Konfiguration der Lunge (Einschnitte und Vorsprünge) wird allein bedingt durch eine entsprechend regelmäßige Schwankung in der Wachstumsintensität oder Wachstumsgeschwindigkeit der beiden die Lungen bildenden Gewebe.

Überwiegt nun die Wachstumsgeschwindigkeit des Epithels, dann entstehen Vorsprünge; wachsen die Kapillaren schneller, dann bilden sie Einschnitte. Das Wachstum der Blutgefäße hat Boll direkt beobachtet, für das Wachstum der Epithelien kann er jedoch nur indirekte Beweise vorbringen.

Die Epithelien verhalten sich, nach Boll, passiv, z. B. bei dem Wachstum der Nieren der Zephalopoden. Wo die gefäßführende Matrix allein aktiv wächst, entstehen Kiemen, aber keine Lungen; letztere können sich nur dann entwickeln, wenn die Epithelien den Gefäßen gegenüber eine einschränkende Wirkung ausüben.

Nach diesem Modus also wachsen, nach Boll, alle Organe, in denen Epithelien und Blutgefäße, Grenzblätter und mittleres Keimblatt zusammenstoßen.

Stets wird das Wachstum bei höheren Tieren durch kombinierte Aktion verschiedener Gewebe bedingt; ein einzelnes Gewebe ist dazu nicht imstande. Das Wachstum der Organe ist dem Zeugungsprozeß ähnlich.

Die Entwicklung der Lunge und der drüsigen Organe stellt nichts anderes vor, als einen fortgesetzten Grenzkrieg zwischen Bindegewebe und Epithel.

Die Produkte der Keimblätter bleiben z. B. in der Lunge des Hühnchens vom 8.—11. Tage an stets getrennt, und eine genetische Vermischung beider Gewebskategorien kommt von diesem Zeitpunkt an nicht mehr vor.

Das gesamte Gewebe der embryonalen Matrix, aus dem sich die Blutgefäße und das Bindegewebe entwickeln, bezeichnet Boll als **Gefäßkeimgewebe.**

Diese Resultate seiner Studien brachte nun Boll auch auf das Krebsproblem in Anwendung.

Das Kankroid entsteht nicht, wie Thiersch angenommen hat (vgl. S. 227), infolge einer Grenzverschiebung des Epithels gegen das Bindegewebe, sondern, nach Boll, durch den wieder ausgebrochenen Grenzkrieg zwischen Bindegewebe und Epithel, der, wie in der eigentlichen Entwicklungsperiode zur Bildung der normalen Oberflächenorgane, der Drüsen usw., so in der Involutionsperiode zur Bildung der pathologischen Oberflächenorgane führt. Der Zusammenhang zwischen Involutionsperiode und Krebs war von jeher bedeutungsvoll.

Die Involutionsperiode ist, nach Boll, der Epilog der Entwicklungsperiode und dadurch charakterisiert, daß in ihr die Gewebe noch einmal, wenn auch viel schwächer, wieder Wachstumsvorgänge einleiten, die prinzipiell mit denen der Entwicklungsperiode übereinstimmen. Noch einmal befinden sich die Gewebe in einem Zustand formativer Reizbarkeit, ähnlich dem embryonalen, und zeigen, wenn auch in beschränktem Grade, die Fähigkeit, noch einmal neue Oberflächenorgane zu bilden.

Diese Bildung findet statt, wenn an irgendeiner Stelle ein äußerer Reiz die bereits zur Bildung neuer Oberflächenorgane geneigten Gewebe trifft.

Boll sucht nun auch den Begriff „Reiz", der bisher allgemein als die nächste Ursache des Krebses bezeichnet wurde, — einen Begriff, den man aber nie näher definiert hatte —, genauer zu erforschen.

Er unterscheidet drei Arten des Reizes:

1. Konstante Reize durch fortdauernden, mehr oder minder intensiven Druck auf einen Punkt der Körperoberfläche,
2. periodische Reize — Druck mit Intervallen,
3. einmalige Reize, Traumen, die eine bestimmte Stelle einmal und nicht wieder treffen und in ihr einen Reizungszustand zurücklassen.

Nur die beiden letzten Arten von Reizen kommen, nach Boll, für die Ätiologie des Krebses in Betracht[1]).

Nicht dauernde, sondern intermittierende oder einmalige Reize sind für die Entstehung des Krebses von Wirksamkeit in jener Periode, „in welcher der Wein im Fasse sich rührt" (S. 74).

Die dauernden Reize führen, nach Boll, nicht zur Bildung eines Krebses, sondern es entstehen pathologische Bildungen von anderer Art, wie z. B. der Klavus.

Wir haben schon an einer anderen Stelle (vgl. S. 282), gelegentlich der Auseinandersetzung über Waldeyer's Definition des Krebses als „atypische, epitheliale Neubildung", auf den Klavus hingewiesen, der

[1]) Wir werden auf diesen Punkt späterhin bei der speziellen Ätiologie noch genauer eingehen müssen. Vgl. Bd. II, S. 125ff.

auch anatomisch als eine atypische, epitheliale Neubildung erscheint, und doch keine krebsigen Eigenschaften besitzt (vgl. S. 262, 282).

Wir haben auch gesehen, wie die Anhänger Waldeyer's diese Ausnahme zu erklären versuchten mit Hilfe der Thiersch'schen Theorie, indem sie behaupteten, daß beim Krebs das Bindegewebe mitwuchere, während beim Klavus dasselbe zurückgedrängt würde.

Auch Boll wendet sein Interesse den Beziehungen zu, die der Klavus zum Krebs hat, und sucht diese Verhältnisse auf Grund seiner Forschungen über das Wachstum genauer darzulegen.

„Im Clavus", sagt Boll, „ist eine Atrophie des gefäßhaltigen Papillarkörpers eingetreten, der dadurch absolut unfähig geworden ist, den Grenzkrieg gegen das Epithel aufzunehmen, welches das Wesen des Cancroid ausmacht."

Das hypertrophische Epithelgewebe ist stets nach außen über die natürliche Oberfläche des Organismus gerichtet, niemals aber nach innen gegen die bindegewebige Matrix, weil nach den Boll'schen Prinzipien die Matrix den Ort des mechanischen Widerstandes bildet. In dem Klavus stellt die plattgedrückte, bindegewebige Grundlage den Ort eines konstanten, mechanischen Widerstandes dar, gegen den das hypertrophierende Epithel nicht siegreich vorzudringen vermag, weil in ihm jene Abwechslung starker und schwacher Stellen fehlt, die für das Zustandekommen des zur Bildung eines wirklichen Oberflächenorgans führenden Durchwachsungsprozesses notwendig ist.

Diese interessanten Beziehungen des Klavus zum Krebse gaben Boll auch Veranlassung, die Bedeutung der Kapillaren für den Wachstumsprozeß und die Krebsbildung genauer zu erforschen.

„Wie geht es zu", sagt Boll, „daß ein Gewebe — das Epidermisgewebe der Schwiele — hypertrophieren kann, wenn die Zuführung des Ernährungsmaterials durch die Zusammendrückung der Gefäße des Corpus papillare ein geringerer ist, als in der Norm?"

Darauf kann Boll auf Grund der bisherigen Ansichten über die Bedeutung der Kapillaren, denen man nur eine nutritive, und keine formative Funktion zuschrieb, keine Antwort geben.

Nach Boll haben aber die Kapillaren auch die Funktion, dem erwachsenen Organe die typische Form zu erhalten, — auch im erwachsenen Organe findet der Grenzkrieg statt.

Nach dem Boll'schen Prinzip gewinnt dann das Epithel die Oberhand, wenn das Bindegewebe geschwächt ist.

Das Resultat der Boll'schen Studien läuft also auf die Thiersch-sche Hypothese hinaus, nur daß Boll beim Bindegewebe den Kapillaren die Hauptrolle zuwies.

Boll glaubt nun die Entstehung eines Kankroids auf folgende Vorgänge zurückführen zu müssen. Er gibt allerdings selbst zu, daß er bei der Schilderung derselben von der bisherigen streng wissenschaftlichen Basis abweichen und mehr zu hypothetischen Kombinationen greifen müsse.

Es besteht eine antagonistische Spannung zwischen Bindegewebe und Epithel. Solange nun dieses Gleichgewicht unverändert fortbesteht, bleibt auch eine Konstanz in der Dicke der Epidermis. Es werden aber mehr junge Epithelzellen gebildet, als abgestoßen, sobald die der Wachstumsspannung des Epithels entgegenstehende Spannung der Gefäße nachläßt.

Kommen nun periodische, oder einmalige Reize hinzu, so entsteht

nicht, wie beim Klavus, durch kontinuierlichen Reiz eine Atrophie, sondern eine Hypertrophie der gefäßführenden Matrix, welche sofort das Signal gibt zum Ausbruch jenes Grenzkrieges, der bisher geschlummert hat, zwischen Bindegewebe und Epithel, und der im embryonalen Leben für das Wachstum der Organe bestimmend ist. Es findet eine Erschütterung des Wachstumsgleichgewichts statt.

Bei diesem Prozeß findet ebenfalls eine Übereinstimmung mit den in der wachsenden Lunge stattfindenden Vorgängen statt.

Auch hier findet man, nach Boll, jene elementare Tatsache, daß überall die Blutgefäße den Einschnitten der Epithelialmasse entsprechen, während die Vorsprünge — die Zapfen der Epithelialmassen — allein gegen die gefäßfreien Stellen der bindegewebigen Grundlage vordringen. Die Vaskularisation geschieht nicht, wie bisher angenommen wurde, nachträglich; daher hätten, nach Boll, die Autoren diesen Prozeß falsch gedeutet.

Den **Kapillaren** hatte man bisher in der Krebsätiologie nur insofern eine Bedeutung zugemessen, als einzelne Autoren die Krebszelle resp. Epithelzelle aus den Zellen der Blutgefäßwände hervorgehen ließen (Cruveilhier, C. O. Weber, Gussenbauer u. a., vgl. auch S. 244), aber das Problem, ob das Karzinom seine eigenen Gefäße hat, oder von den Gefäßen des Mutterbodens versorgt wird, ist von den Forschern nur selten einer Untersuchung unterzogen worden.

Wie C. Friedländer bemerkt, sind das Fragen von wesentlich morphologischem Charakter, deren Untersuchung erst in zweiter Reihe interessiert (vgl. S. 284).

Wir finden über dieses Problem in der älteren Literatur nur Angaben von Schröder v. d. Kolk[1]), der durch Injektionen nachgewiesen haben wollte, daß sich z. B. Venen in der Geschwulst nicht bilden, sondern nur Arterien. Die eingeschlossenen Venen sind älterer Natur, und das Blut kehrt zu den Arterien wieder zurück.

Späterhin hat Belopolski[2]) eine Neubildung von Gefäßen nicht beobachten können.

Eine Reihe von Autoren hat auch Krebse ohne Gefäße beschrieben, z. B. teilten Skrzeszka[3]), Langhans[4]), Eberth[5]) und Perls[6]) derartige Beobachtungen beim Lungenkrebs mit; beim Leberkrebs Weigert[7]) und Litten[8]); beim Larynxkrebs Klebs[9]).

Boll legte jedoch den Kapillaren für die Krebsätiologie eine größere Wichtigkeit bei. Um dieselbe erforschen zu können, untersuchte er zunächst die pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Kapillaren beim Kankroid.

Boll fand nun, daß die Wände der Kapillaren verdickt waren und kernhaltige Zellen enthielten, deren Protoplasma nicht mehr klar, sondern stark getrübt erschien; oft hatten die Wände ein buckliges Aussehen.

Ebenso waren auch die kleinen Venen und Arterien verdickt, besonders die Adventitia, welche aufgelockert und sehr zellenreich erschien

[1]) Observat. anat. pathol., 1828.
[2]) l. c. S. 280.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 11, p. 179.
[4]) ibidem, Bd. 38, p. 497.
[5]) ibidem, Bd. 49, p. 51.
[6]) ibidem, Bd. 56, p. 497.
[7]) ibidem, Bd. 67, p. 492.
[8]) ibidem, Bd. 80, p. 269.
[9]) ibidem, Bd. 38, p. 201.

und allmählich in das umgebende Bindegewebe überging, während sie sich normal scharf von diesem absetzt.

Besonders charakteristisch waren die vielen Wanderzellen in der aufgelockerten Adventitia und in dem umliegenden Gewebe.

Das Gewebe ist also zu einem, dem embryonalen ähnlichen Zustand zurückgekehrt.

Die in dem erwachsenen Gewebe existierende, streng histologische Scheidung zwischen den Blutgefäßen und dem umgebenden Bindegewebe hat sich verwischt, und beide zusammen bilden wieder, wie im Embryo, eine histologische Einheit. Das gefäßhaltige Bindegewebe vom erwachsenen Typus ist wieder Gefäßkeimgewebe geworden.

Als Beweis für diese Behauptung führt Boll die Befunde bei der Untersuchung der Ränder von wachsenden Kankroiden an. An Stellen, wo das Epithel noch vollkommen normal erscheint, sind doch bereits an den Gefäßen der Matrix die ersten Spuren jener Veränderung wahrzunehmen, welche die Rückkehr zum Gefäßkeimgewebe einleiten. Noch merkwürdiger findet es Boll, daß in der Tiefe der Geschwulst, wo noch kein epithelialer Sproß vorgedrungen ist, schon eine Verdickung der Gefäßwände, Auflockerung der Adventitia und eine Infiltration des Gewebes mit Wanderzellen vorhanden ist.

Es findet also eine sehr weitgreifende Erkrankung des ganzen Gefäßbaumes statt, der die von einer kankroiden Erkrankung ergriffene Partie zu versorgen hat.

Wichtig ist dieser Befund Boll's auch für die Rezidivfrage[1]), wenn man bei einer Operation nur die Epithelien und nicht auch den bereits erkrankten Gefäßbaum berücksichtigt.

Das Kankroid ist also, nach Boll, das Resultat des in der Involutionsperiode wieder ausbrechenden Grenzkrieges zwischen Bindegewebe und Epithel, wie die Drüse oder irgendein Oberflächenorgan das Resultat des gleichen embryonalen Vorgangs ist.

Die unregelmäßigere Konfiguration des Kankroids entsteht infolge eines zufälligen, lokalen Reizes, die Unregelmäßigkeit der Drüse verdankt ihre Entstehung einer bestimmten, regelmäßigen, im normalen Verlauf der Entwicklung selbst gegebenen Veranlassung.

Bei der Entwicklung der Drüsen gleichen sich die gegenüberstehenden Wachstumsspannungen des Bindegewebes und Epithels stets in regelmäßigen Intervallen aus, so daß das Resultat eine regelmäßige, typische Bildung darstellt.

Beim Kankroid läuft dieser Prozeß mit viel größerer Ungleichmäßigkeit ab. So kommt es denn, daß, während im Inneren eines wachsenden Oberflächenorgans der Wachstumsdruck des Epithels stets gegen die Tiefe, der des Bindegewebes stets gegen die Oberfläche des Epithels gerichtet ist, im Kankroid alle möglichen Druckrichtungen entstehen und gegeneinander wirken können.

Perlkugeln entstehen an denjenigen Punkten im Innern der Geschwulst, gegen welche von verschiedenen Seiten her verschiedene Richtungen des Wachstumsdruckes konvergieren, ein Fall, der im Inneren einer sich normal entwickelnden Drüse niemals vorkommt. Boll fand auch bei 15 Untersuchungen, daß die Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen nie den Ausgangspunkt eines Kankroids bilden, sondern stets erst

---

[1]) Wir kommen späterhin noch einmal auf diese Frage zurück. Vgl. auch Bd. III_2, S. 284 und 479; Bd. IV, S. 43.

sekundär erkranken infolge eines späteren Übergreifens des kankroiden Prozesses auf diese Epidermisgebilde.

Nach Boll ist das Corpus papillare der Ausgangspunkt des Kankroids; die Gefäße erkranken zuerst.

Die Gefäße des Corpus papillare und der Drüsen gehören gesonderten Gefäßbezirken an.

Die Gefäßerkrankung pflanzt sich zentral auf die stärkeren Gefäßstämme fort, deshalb dauert es oft lange, ehe die Erkrankung des Gefäßbaumes bis zur gemeinsamen Wurzel der Gefäße des Corpus papillare und der Drüsen fortgeschritten, von den ersteren auf die letzteren sich fortpflanzen kann.

Der erste Autor, der nun gegen einzelne Behauptungen Boll's auftrat, war Carl Friedländer[1]).

Boll hatte behauptet, daß Epithel nur in Gemeinschaft mit embryonalem Bindegewebe und Gefäßen Wachstum zu erzeugen vermag; demgegenüber wies Friedländer auf die Tatsache hin, daß auch das Epithel allein wachsen kann. Experimentelle Versuche mit Transplantation von Epithel auf die Kornea hatten ergeben, daß das Epithel allein auch wachsen kann. Damit fiel schon eine Hauptstütze der Boll'schen Theorie.

Auch Virchow bekämpfte die Boll'sche Lehre. Das Gefäßkeimgewebe Boll's, ein Gewebe, das zu einem dem embryonalen ähnlichen Zustand zurückgekehrt sei, ist, nach Virchow, identisch mit seinem „indifferenten Granulationsgewebe", das auch er als die Keimstätte des Krebses ansieht.

Boll sagt, nach Virchow, dasselbe, nur im „Mystizismus des Embryonalen"; gegen diesen Mystizismus glaubte Virchow[2]), dem in der Krebspathologie nur die anatomische Analyse die Hauptsache war, während er die ätiologische Seite nur so nebenher behandelte, Front machen zu müssen.

Auch Boll's geistreiche Theorie, die zum Teil auf Grund exakter, wissenschaftlicher Beobachtungen aufgestellt war, befriedigte nicht. Das Dunkel, das über der Ätiologie des Krebses lag, konnte auch Boll nicht lüften. Die Hauptstützen seiner Theorie fielen durch die Angriffe Friedländer's und Virchow's.

Wie wir gesehen haben (vgl. S. 166), hat bereits Cruveilhier die Kapillaren als Ausgangspunkt der Krebsentwicklung bezeichnet, aber nicht in dem Sinne, wie es Boll getan hatte.

In jüngster Zeit hat nun wieder Eugen Bostroem[3]) das Gefäßkeimgewebe als die Matrix aller Karzinombildungen angesehen, ohne aber auch nur den Namen von Franz Boll zu erwähnen!

Bostroem glaubt den Beweis erbracht zu haben, daß das Muttergewebe für die Krebszellen und für das Krebsstroma nicht das ausdifferenzierte, und als solches gar nicht mehr vermehrungsfähige, auch gar kein selbständiges Gewebe darstellende Epithel, sondern einzig und allein nur das ubiquitäre, omnipotente, indifferente, endothelial-mesenchymale Gefäßkeimgewebe sei, aus dem alle normalen Epithelien, wie auch alle anderen Zellen hervorgehen.

Es ist merkwürdig, daß solch ein erfahrener Pathologischer Anatom, wie Bostroem, so wenig über die Geschichte der Krebslehre unterrichtet ist!

[1]) l. c. S. 283.

[2]) Krankheitswesen und Krankheitsursachen. Virchow's Archiv, Bd. 79. S. 193 und S. 225. Cellularpathologie, 4. Aufl., S. 525. Geschwülste, l. S. 89.

[3]) l. c. S. 307 (p. 157).

Trotz aller Angriffe gebührt Boll das Verdienst in bezug auf die Ätiologie des Krebses den Forschern neue Wege gezeigt zu haben, auf denen man weiter kommen konnte, ferner hat Boll zuerst die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Untersuchung der Randpartien des Krebses gelenkt, eine Methode, von der spätere Forscher mit vielem Erfolg auch Gebrauch gemacht haben.

Julius Cohnheim's Theorie.

1875.

Wie wir schon wiederholt hervorgehoben haben, bewegten sich die Forschungen in der Krebspathologie hauptsächlich auf morphologischem Gebiet. Die Struktur des Krebses und dessen histogenetischer Ursprung hatten die Forscher hauptsächlich beschäftigt. Die Ätiologie des Krebses wurde nur hin und wieder gestreift.

Bisher hatte man als ätiologische Momente für die Entstehung verantwortlich gemacht — den Reiz (Irritation), das Trauma und die Infektion. Dann stellte Thiersch seine Theorie von den Störungen des statischen Gleichgewichts zwischen Epithel und Bindegewebe auf, und schließlich erklärte, wie wir eben gesehen haben, Boll das Kankroid als Resultat des in der Involutionsperiode wieder ausbrechenden Grenzkrieges zwischen Bindegewebe und Epithel.

Alle diese Theorien haben ihre Mängel und Lücken und beruhen teilweise auf theoretischen Spekulationen. Der Reiz allein, erzeugt noch keinen Krebs. Monatelang pinselte z. B. Hanau das Skrotum von alten Hunden mit Teer ein und erzeugte nur ein Ekzem*).

Das Trauma bildet, wie wir noch späterhin sehen werden, nur eine indirekte Ursache zur Krebsbildung, und zwar auch nur in einzelnen Fällen.

Auch Cohnheim[1]) legt dem Trauma nur eine geringe Bedeutung für die Ätiologie bei, indem er sich auf statistische Berichte stützt.

Boll[2]) z. B. stellte fest, daß, unter 344 in der Langenbeck'schen Klinik operierten Karzinomen, nur bei 12% ein Trauma nachgewiesen werden konnte. v. Winiwarter[3]) berichtete aus der Billroth'schen Klinik über einen Prozentsatz von 7,06 und H. Maas[4]) konnte unter 278 Fällen von Karzinom nur bei 1,44% ein vorhergehendes Trauma nachweisen.

Cohnheim legt dem Trauma nur die Fähigkeit bei, eine Kongestion und Entzündung hervorzurufen.

Eine infektiöse Entstehung des Krebses glaubt Cohnheim auch bestreiten zu müssen, da eine sicher beglaubigte, epidemische Verbreitung, oder eine Infektion bei der Operation, oder eine Infektion des Penis bei Uteruskarzinom bisher nicht bekannt sei; ebensowenig sei bisher eine Übertragung auf das Tier gelungen.

---

*) Wir kommen noch späterhin auf die experimentellen Untersuchungen Hanau's ausführlicher zurück.

[1]) Geboren 1839, gestorben 1889, Pathol. Anatom in Breslau und Leipzig. Vorlesungen über allgem. Pathologie. 2. Aufl., Berlin 1882. S. 723—796.

[2]) l. c. S. 325. (Vgl. auch S. Wolff: Zur Entstehung von Geschwülsten nach traumatischen Einwirkungen. I.-D. Berlin 1874.)

[3]) Beiträge zur Statistik der Carcinome. Stuttgart 1878. p. 48.

[4]) Berliner klinische Wochenschrift, 1880, Nr. 47.

Bei Infektionsgeschwülsten wird ferner das Virus selbst verbreitet, während beim Karzinom Teile desselben, also Zellen, die Metastasen verursachen.

Speziell bekämpft Cohnheim das von W. Müller (vgl. S. 249) angenommene „hypothetische Virus".

Auch die von den älteren Autoren für die Ätiologie des Krebses verantwortlich gemachten Gemütsbewegungen und alimentären Schädlichkeiten verursachen, nach Cohnheim, nur eine Störung der Zirkulation.

Ebenso ist auch die Thiersch'sche Theorie für die Ätiologie des Krebses nicht ausreichend. Die Schrumpfung des Bindegewebes ist nicht die alleinige Ursache, sonst müßten ja alle alten Menschen an Karzinom erkranken; weshalb machen dann die Karzinome nicht vor den Faszien und den Knochen Halt?

Der Zirrhus zeichnet sich sogar durch ein starkes Bindegewebe aus. Andererseits lagen auch beglaubigte Mitteilungen vor über Krebserkrankung bei ganz jugendlichen Individuen.

Wenn wir daraufhin die Literatur durchforschen, so finden wir in der Tat eine Menge derartiger Beispiele angeführt.

Schon ältere Autoren berichteten über mannigfache Krebserkrankungen im Kindesalter (vgl. S. 85). Plieninger[1]) beobachtete einen Zottenkrebs der Harnblase bei einem Mädchen von 2¾ Jahren; einen primären Lungenkrebs bei einem 7 Monate alten Kinde beschrieb Lebert[2]); daß auch Magenkrebse im jugendlichen Alter vorkommen, ist u. a. von Andral, Kaulich[3]) (Gallertkrebs bei einem Kinde von 1½ Jahren), Köster[4]) (Pyloruskrebs bei einem 17jährigen Knaben), Scheffer[5]), Reinbrecht[6]), Scholz[7]), Radt[8]), Duzea[9]) u. a. berichtet worden.

Einen Milzkrebs bei einem 7jährigen Knaben beobachtete Notta[10]).

Von primärem Darmkrebs bei Kindern stellte Zuppinger[11]) 12 Fälle aus der Literatur zusammen; ein Rektumkarzinom bei einem 17-jährigen Mädchen beschrieb Schöning[12]). Pankreaskarzinome bei ganz jungen Kindern mit Lebermetastasen beobachteten Bohn[13]), Kühn[14]), Simon[15]) u. a.

Hautkarzinome bei 6 Kindern im Alter von ½—10 Jahren beschrieb Rueder[16]), und einen Fall von Karzinom der Hypophysis bei einem 6jährigen Knaben veröffentlichte Audry[17]).

Ungleich häufiger jedoch sind Karzinome des Urogenitalsystems bei Kindern beobachtet worden.

---

[1]) Württemb. med. Korr.-Bl., 1834, Bd. IV, Nr. 23.

[2]) Traité des malad. cancér. Paris 1851. p. 880.

[3]) Vgl. W. Ebstein: Über den Magenkrebs. Volkmann's Samml. klin. Vortr., Nr. 87, 1875. Vgl. auch Duzan: Du Cancer chez les Enfants. Thèse Paris 1876. (52 Fälle, darunter 4mal beim Fötus!)

[4]) Årsberättelse (Nr. 5) från akademisca synkhuset i. Upsala. För år 1887.

[5]) Jahrb. f. Kinderheilkunde, XV, p. 425.

[6]) I.-D. Berlin 1886.

[7]) Magenkrebs in jugendlichem Alter. I.-D. Breslau 1886.

[8]) I.-D. Greifswald 1885.

[9]) Gaz. des Hôp., 1887.

[10]) Arch. génér. Febr. 1886, p. 169.

[11]) Wiener klin. Wochenschr., 1900, 17.

[12]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1886.

[13]) Jahrb. f. Kinderheilkunde, 1885, Bd. XXIII, p. 143.

[14]) Berl. klin. Wochenschr., 1887, 27.

[15]) Pankreascarcinom bei einem 13jährigen Knaben. I.-D. Greifswald 1889.

[16]) I.-D. Berlin 1880.

[17]) Lyon. méd., 1888, Nr. 38.

Über den Hodenkrebs bei Kindern berichtete in ausführlicher Weise zuerst Guersant[1]).

Es folgte dann bis in die Neuzeit hinein eine ziemlich große Kasuistik, u. a. von H. Hirschsprung[2]), von Bokai[3]), Trélat[4]).

Fälle von Krebs der Portio und der Zervix im jugendlichen Alter veröffentlichten C. Th. Eckardt[5]) und Ganghofner[6]).

Recht zahlreich sind auch die Veröffentlichungen über Nierenkrebs im jugendlichen Alter[7]).

Gerstacker z. B. gibt als Ursache des so häufigen Vorkommens der Nierenkarzinome im Kindesalter das frühzeitige Funktionieren der Nieren im Fötalleben an. In der Kindheit bilden den Ausgangspunkt der Geschwulst die Epithelien der Harnkanälchen, und zwar handelt es sich um eine embryonale Anlage. Im Greisenalter findet durch interstitielle Wucherungen eine Abschnürung der Harnkanälchen statt.

Wir sehen, wie zahlreich vor Thiersch und auch späterhin, die Veröffentlichungen über Krebskrankheit im Kindesalter sind[8]).

Damit stimmt nun die Thiersch'sche Theorie von der Schrumpfung des Bindegewebes als Ursache des Krebses nicht überein.

Zur Lösung aller dieser Schwierigkeiten, welche das Problem von der Ätiologie des Krebses bereitete, stellte nun im Jahre 1875 Julius Cohnheim seine Theorie auf.

Boll hatte, wie wir eben erörtert haben, zuerst in ausführlicher Weise auf embryonale Verhältnisse zurückgegriffen; allein seine Theorie hielt den Angriffen Virchow's und Friedländer's nicht stand.

Auch Cohnheim glaubte in embryonalen Faktoren das Problem von der Ätiologie des Krebses gefunden zu haben.

Schon Thiersch und Waldeyer hatten zur Stütze ihrer Theorie von dem Vorkommen von epithelialen Tumoren an Stellen, die sonst kein Epithel führen, auf die Hypothese von den versprengten Keimen, eine Hypothese, die schon Remak aufgestellt hatte, zurückgegriffen (vgl. S. 222 und 236).

Wir finden aber in dieser Beziehung auch schon Beschreibungen von älteren Autoren, wie z. B. von Lecomte (1787)[9]), der Knorpelmassen in einem Mammakarzinom feststellte. Allerdings konnte sich Lecomte über diesen Vorgang keine Rechenschaft geben. Er schildert seine Beobachtungen folgendermaßen: „Ces portions cartilagineuses étaient inégalement dispersées dans la tumeur, tantôt en petites masses, tantôt en grenailles, ailleurs en aiguilles."

---

[1]) Bullet. de Thérap., 1865, Bd. 59, p. 407.

[2]) Ugeskrift for Läger. 3 R. VI, S. 27.

[3]) Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten.

[4]) Progrès méd., 1884 (22—24).

[5]) Archiv f. Gynäkologie, Bd. 30, 1887, p. 471.

[6]) Zeitschrift f. Heilkunde, 1888, p. 337.

[7]) Vgl. Czerny: Archiv f. Kinderheilkunde, 1890, 4. Gerstacker: Zur Kenntnis des primären Nierenkrebses. I.-D. Berlin 1880. Leibert: Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 21, S. 276, u. a.

[8]) Wir verweisen in dieser Beziehung auf unsere Ausführungen im Bd. II, wo wir bei Besprechung der Erkrankung der einzelnen Organe, auch die Kasuistik des Krebses im Kindes- und jugendlichen Alter anführen, und ferner verweisen wir auf die Statistik in Bd. III$_1$, S. 86ff. Vgl. auch die monographische Bearbeitung von A. Steffen: Die malignen Geschwülste im Kindesalter. Stuttgart 1905 und: Rauschmann: Das Carcinom des Menschen unter 20 Jahren. I.-D. Berlin 1910.

[9]) (Arzt in Évreux). Ancien Journal de Médecine, 1787, T. 73 Vgl. auch Rouzet: Recherches et Observations sur le Cancer. Paris 1818, p. 181.

Ebenso teilte späterhin G. Geller[1]) einen Fall von Steißbeingeschwulst mit fötalen Resten mit.

Karzinomentwicklung, mitten in einem Myom hatte auch schon im Jahre 1864 Klob[2]) beschrieben.

Aber auch sonst hatten schon vielfach früher einige Autoren embryonale Verhältnisse in ätiologische Beziehung zum Krebs gebracht. Ich erinnere nur an die Beobachtungen von Lobstein und Récamier (vgl. S. 101 und 106), an die Beziehungen vom Nävus, den „organes surnuméraires" und den „tissus extraordinaires" zur Krebsbildung, an die Erklärung von Rokitansky, der das Kollonema als eine embryonale Bindegewebsgeschwulst ansah (S. 189) und an die Schilderung Cruveilhier's, resp. Houel's, der die „Tumeurs fibroplastiques", direkt aus embryonalen Elementen, die sich in pathologischer Weise entwickeln, entstehen läßt (S. 194), ferner an die Beobachtungen von Lotzbeck und Czerny (S. 237), der einen Epithelialkrebs aus dem Zystenepithel einer angeborenen Sakralgeschwulst hervorgehen sah, und das Neoplasma gleichsam als einen Foetus in foetu betrachtete.

Auch Cohnheim[3]) selbst beobachtete ein kongenitales, quergestreiftes Muskelsarkom in beiden Nieren bei einem Mädchen von 1¼ Jahren. Er erklärte diesen Befund dahin, daß vermöge einer fehlerhaften Abschnürung, einige von den Muskelkeimzellen von Anfang an der ersten Urnierenanlage sich beiderseitig beigemischt hätten, — die hernach erst in den schon fertigen Nieren zu pathologischer Entwicklung, — also zu einer geschwulstartigen Neubildung gelangt wären.

Diese Momente nun veranlaßten Cohnheim, das ganze, bisher noch wenig erforschte Gebiet über die Ätiologie der Geschwülste und deren Beziehungen zu embryonalen Vorgängen genauer zu ergründen.

Cohnheim ging dabei von dem Gedanken aus, daß allen Wachstumsvorgängen im Organismus eine immanente Anlage eigen wäre. Während sonst z. B. eine Muskelzunahme nur durch Arbeit entstehe, erfahren der Uterus während der Gravidität und die Genitalien zur Pubertätszeit eine solche Muskelzunahme auch ohne Arbeit, lediglich infolge der diesen Organen immanenten Wachstumsanlage. Aber diese Zustände sind nicht pathologisch, weil sie im Typus unserer Organisation begründet sind.

Die Monstra und der Riesenwuchs sind auf eine solche embryonale Anlage zurückzuführen. Cohnheim nun behauptete, daß alle Geschwülste ihre Entstehung embryonalen Anlagen verdanken!

Die Elementarteile einer Geschwulst folgen dem Arttypus des Individuums (beim Menschen finden sich z. B. in den Geschwülsten Haare und keine Federn, wie bei den Vögeln). Die Geschwülste sind Teile des Organismus, hinsichtlich ihres Wachstums, Stoffwechsels und ihrer Ernährung und sind den allgemeinen, biologischen Gesetzen unterworfen.

Cohnheim trennt von den eigentlichen Neoplasmen die „Retentionsgeschwülste" (z. B. die Hygrome, Atherome) und die „Infektionsgeschwülste".

Bisher war hauptsächlich Virchow's Einteilung[4]) der Geschwülste maßgebend gewesen.

[1]) Descriptio coccygei foetus rudimenta continentis. 1856, mit 2 Tafeln.
[2]) Pathol. Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane. Wien 1864.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 65, 1875, S. 64. Zu derselben Zeit berichtete auch Kelburne King über ein Karzinom des Unterschenkels bei einem Neugeborenen. (Lancet II, Nov. 1875.)
[4]) Geschwülste, I, p. 128—286.

Virchow teilte die Geschwülste nach ihren Geweben, — also morphologisch, — ein:

1. In Geschwülste, welche in ihrer Zusammensetzung irgendeinem einfachen Gewebe des Körpers entsprechen = histoide Geschwülste;
2. in solche, in deren Aufbau mehrere Gewebe eingehen, so daß eine kompliziertere Struktur mit einer bestimmten, typischen Anordnung der Teile besteht = organoide Geschwülste;
3. in Geschwülste, in denen ganze Systeme des Körpers, wenn auch in unvollständiger Weise, repräsentiert sind = teratoide Tumoren.

Aber diese Einteilung enthält, nach Cohnheim, viele Mängel; denn zur ersten Gruppe könnte man z. B. nur das Angiom rechnen. Dann wendet sich Cohnheim auch gegen die Bezeichnung organoide Geschwülste, denn unter „Organ" versteht man eine funktionierende Masse, während doch das schönste Adenom zu einer physiologischen Leistung unfähig ist. Deshalb faßt Cohnheim die histoiden und organoiden Geschwülste in eine Hauptgruppe zusammen und unterscheidet:

1. Geschwülste, deren Hauptmasse nach dem Typus der Bindesubstanzen gebaut ist (Fibrom, Lipom, Myxom, Chondrom, Osteom, Angiom, Lymphom, Sarkom und Mischgeschwülste).
2. Solche von epithelialem Typus (Epithelioma, Onychoma, Kystoma, Adenoma und Karzinoma).

Bei diesen beiden Gruppen schließt sich Cohnheim vollständig dem Waldeyer'schen histogenetischen Einteilungsprinzip in desmoide und epitheliale Tumoren an (vgl. S. 262).

3. Solche vom Typus des Muskelgewebes (Myoma laevicellulare und striocellulare).
4. Solche vom Typus des Nervengewebes (Neurom und Gliom)[1]).

Die zweite Hauptgruppe bilden die Teratome Virchow's (Typus = Dermoidzyste).

Auch die bisher übliche Definition des Krebses als eine Volumzunahme durch Gewebsneubildung, bei der kein physiologischer Abschluß gewonnen wird (Lücke)[2]), hält Cohnheim nicht für richtig; denn eine Herz- und eine Blasenhypertrophie und eine Elephantiasis haben auch keinen physiologischen Abschluß.

Das „Atypische" ist, nach Cohnheim, das unerläßliche Kriterium jeder Geschwulst, aber da auch bei der Entzündung ein atypischer Prozeß stattfindet, so ist für die Definition einer Geschwulst die Aetiologie von der größten Wichtigkeit.

Und hierbei spielt nun, nach Cohnheim, die angeborene Anlage die wichtigste Rolle!

Für die sog. Teratome hatte Lücke bereits den Beweis der angeborenen Anlage erbracht. Cohnheim dehnte aber diese Ursache auch auf die histoiden und organoiden Geschwülste Virchow's aus.

Cohnheim stellte folgende Hypothese für die Entstehung aller Geschwülste auf:

In einem frühen Stadium der embryonalen Entwicklung werden mehr Zellen produziert als für den Aufbau des betreffenden Teils nötig

[1]) Vgl. Klebs: Prager Vierteljahrschrift, Bd. 133.
[2]) Pitha-Billroth's Handbuch, II, 1.

sind, — ein Zellenquantum ist unverwendet geblieben, von an sich vielleicht nur sehr geringfügigen Dimensionen, aber wegen der embryonalen Natur seiner Zellen von großer Vermehrungsfähigkeit.

Der Zeitpunkt dieser überschüssigen Produktion von Zellen muß, nach Cohnheim, in ein sehr frühes Stadium zurückverlegt werden, möglicherweise in die Entwicklungsperiode zwischen der vollendeten Differenzierung der Keimblätter und der fertigen Bildung der Anlagen der einzelnen Organe.

Nur so wäre es, nach Cohnheim, erklärlich, warum aus dem Fehler später nicht Riesenwuchs eines Körperteils, sondern lediglich eine histoide Geschwulst, d. h. exzessives Wachstum nur eines der Gewebe des Teils resultiert.

Möglich ferner, sagt Cohnheim, daß das überschüssige Zellenmaterial mehr oder weniger gleichmäßig über eine der histogenetischen Keimanlagen verteilt, oder aber an einer Stelle mehr oder minder abgeschlossen sitzen bleibt. Dies würde die lokale Anlage eines Organs, oder selbst nur einer bestimmten Region eines solchen, zur späteren Geschwulstbildung involvieren, jenes dagegen die Anlage eines Systems, z. B. des Skeletts oder der Haut usw.

Aber Cohnheim erklärt selbst die letztere Theorie nur für den schüchternen Versuch zu einer Hypothese.

Einen direkt experimentellen Beweis für seine Geschwulsttheorie konnte Cohnheim allerdings nicht erbringen; aber aus einigen Experimenten von Zahn[1]) und Leopold[2]) (letztere in seinem Institut ausgeführt), glaubte Cohnheim doch den Schluß ziehen zu müssen, daß dem embryonalen Gewebe eine ganz besondere, biologische Eigenschaft eigentümlich sei, die für seine Geschwulsttheorie von Wichtigkeit wäre.

Zahn und Leopold implantierten verschiedene Gewebsteile in die vordere Augenkammer und in die Bauchhöhle von Kaninchen. Diese Experimente ergaben, daß Gewebsstücke von schon geborenen Kaninchen vollständig resorbiert wurden, während z. B. fötaler Knorpel in der überraschendsten Weise zu einem Enchondrom auswuchs.

Da Cohnheim selbst also einen direkten, experimentellen Nachweis für seine Theorie nicht erbringen konnte, so suchte er zur Stütze derselben eine Reihe indirekter Beweise heranzuziehen. Hierzu rechnete Cohnheim zunächst die glaubhaft nachgewiesenen Fälle von Vererbung der Geschwülste und berief sich hierbei auf die von Lücke im Pitha-Billroth'schen Handbuche angeführten Beobachtungen.

Cohnheim selbst beobachtete bei zwei Brüdern im Alter von drei Jahren primäre Nierensarkome mit Metastasen in Lungen und Leber.

Einen ferneren indirekten Beweis für seine Theorie sieht Cohnheim in dem kongenitalen Auftreten von Geschwülsten, sowohl von ererbten, als auch ohne Heredität.

Von den Teratomen und den pigmentierten Nävis wußte man schon lange, daß sie oft angeboren vorkommen. Kongenitale Gewächse sind, nach Cohnheim, nicht selten; er beruft sich insbesondere auf die Beobachtungen von Schuh[3]) und C. Vogt[4]).

Späterhin, in der zweiten Auflage seiner Allgemeinen Pathologie,

[1]) Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme. (In den Protokollen des Congrès méd. internat. de Génève. 1878.) und: Virch. Arch., Bd. 95, S. 369.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 85, S. 283.
[3]) Myxom der Kiefer. (Pathol. und Therapie der Pseudoplasmen. 1854. p. 252.)
[4]) C. Vogt: Einige kongenitale Lipome. I.-D. Berlin 1876.

wies Cohnheim noch besonders auf die Mitteilungen von H. Maas[1]) und Ahlfeld[2]) hin. Aber es wäre, nach Cohnheim, schwer zu entscheiden, ob die überschüssigen Zellhaufen embryonaler Natur seien; leichter fiele schon die Entscheidung, wenn solche Zellhaufen inmitten von mit ihnen nicht übereinstimmenden Geweben liegen, wenn man also z. B. Knorpelinseln in fertigem Knochengewebe fände[3]).

Die Hauptsache jedoch besteht, nach Cohnheim, in der Anlage des überschüssigen Zellenmaterials.

Cohnheim will nicht, daß man sich durchaus an das überschüssige Zellenmaterial klammert; wesentlich ist die Potenz, die sich z. B. bei einer individuellen Vererbung auch bemerkbar macht. Diese Fähigkeit bezeichnet Cohnheim als „potentiale Anlage" zu einer Geschwulstbildung und identifiziert sie mit Ziegler's[4]) Zellen, die von Anfang an eine abnorm starke Lebensbewegung erhalten haben.

Damit nun aus diesem überschüssigen Zellenmaterial sich eine Geschwulst entwickle, ist, nach Cohnheim, nur eine ausreichende Blutzufuhr notwendig. Nur insofern steht das Trauma in ätiologischer Beziehung zum Krebs, als durch dasselbe eine reichlichere Blutzufuhr hervorgerufen wird.

Cohnheim beruft sich in dieser Beziehung auf einen von Maas[5]) beobachteten Fall von Angiom, das nach einem Säbelhieb stark zu wachsen anfing. Dem Trauma legte jedenfalls Cohnheim nur eine untergeordnete Bedeutung bei.

Über den eigentlichen Anstoß zur Wucherung kann Cohnheim aber auch nichts sagen.

Nicht jeder Keim entwickelt sich zu einer Geschwulst. Vielleicht wird dies, nach Cohnheim, durch den Widerstand der Gewebe verhindert: insofern wirkt das Trauma indirekt, als es den Widerstand der Gewebe schwächt.

Über das eigentliche ätiologische Moment wußte also auch Cohnheim nichts vorzubringen!

Eine weitere Untersuchung Cohnheim's erstreckte sich auf den ersten Sitz der Geschwulstbildung.

Lippen, Zunge, Nase, Auge, Präputium, Rektum, äußerer Muttermund, Ösophagus, an der Kreuzungsstelle mit dem Bronchus, — also hauptsächlich die Orifizien — bilden den Lieblingssitz der Geschwülste.

Weshalb entstehen sie nun gerade an diesen Stellen?

Virchow hatte auf diese Tatsache hin seine Theorie von den mechanischen Insulten aufgestellt. Demgegenüber wirft Cohnheim die Frage auf, weshalb denn an den Händen und Füßen, die doch noch mehr Insulten ausgesetzt sind, äußerst selten Krebs entsteht.

Cohnheim glaubte nun durch eine andere Theorie die Bevorzugung dieser Orifizien für Geschwülste erklären zu können. Die genannten Stellen sind, nach Cohnheim, der Mehrzahl nach, solche, wo in irgendeinem Stadium der embryonalen Entwicklung eine gewisse

[1]) Berliner klin. Wochenschr., 1880, Nr. 47.

[2]) Archiv f. Gynäkologie, Bd. 16, 1880. Ahlfeld konnte aus der Literatur, in dem Zeitraume von 1869—1880, 21 Fälle angeborener Tumoren, meistens Sarkome der Nieren, selten solche der Leber und des Magens, anführen. Die einzelnen Fälle sind in diesem Artikel angeführt.

[3]) Vgl. die Mitteilung Virchow's. Berl. akad. Monatsberichte. Phys.-math. Klasse. 6. Dez. 1875.

[4]) Lehrbuch der pathologischen Anatomie, I, p. 101.

[5]) Berliner klin. Wochenschrift, 1880, Nr. 47.

Komplikation statt hat. An den verschiedenen Orifizien geschehen entweder Einstülpungen des äußeren Keimblattes, oder Vereinigung desselben mit einem anderen Epithelrohr usw., und dabei kann sehr leicht irgendeine kleine Unregelmäßigkeit vorkommen, die dann einen überschüssigen Epithelhaufen und damit einen Geschwulstkeim schafft, und in der zweiten Auflage seiner Vorlesungen konnte auch Cohnheim eine Beobachtung von Epstein[1]) anführen, der fötale Inklusionen von Epithelien, die er „Epithelperlen" nannte, in der Mundhöhle und in den Schamlippen gefunden hat.

Die Lokalisierung des Speiseröhrenkrebses an der Kreuzungsstelle mit dem Bronchus erfolgt nicht wegen des mechanischen Druckes, wie man allgemein annahm, sondern weil, nach Cohnheim, dies die Stelle ist, wo ursprünglich Ösophagus und Luftröhre zusammenhingen.

Es findet mithin also gleichfalls an dieser Stelle eine entwicklungsgeschichtliche Komplikation statt.

Auch am Rektum entwickelt sich ein Kankroid nicht, wie man nach der Insultationstheorie erwarten sollte, am Orifizium (Anus) selbst, sondern an der Stelle, an der sich das Epithelrohr des Enddarms mit der analen Einstülpung des äußeren Blattes vereinigt!

Dieselben Verhältnisse findet man auch bei den weiblichen Genitalien, wo sich ein Krebs nicht an der „so häufig malträtierten" Vulva bildet, sondern an der Stelle, wo das Pflasterepithel des Sinus urogenitalis mit dem Zylinderepithel der Müller'schen Gänge verschmilzt, — also am Orificium externum. Auf denselben entwicklungsgeschichtlichen Momenten beruht auch die Lokalisation des Krebses am Pylorus (Änderung des Epithels an der Kardia, am Pylorus und an der Grenze von Portio pylorica und Fundus!); schon dieser Umstand ist charakteristisch für entwicklungsgeschichtliche Vorgänge.

Die heterologen Gewächse haben, nach Cohnheim, eine ausgesprochene Gesetzmäßigkeit in bezug auf ihre Lokalität.

Diese Gesetzmäßigkeit läßt sich aber nicht durch Virchow's mechanische Theorie, sondern, nach Cohnheim, nur durch seine Hypothese erklären.

Cohnheim dehnte nun ferner seine Untersuchungen auch auf den Gewebscharakter einzelner Geschwülste aus.

Besonders geeignet erschien ihm zur Stütze seiner Theorie das Myxom, welches einen embryonalen Gewebscharakter besitzt. Das Myxom besteht aus einer gelatinösen, durchscheinenden, muzinösen Masse, in welcher teils runde, teils spindel- und sternförmige Zellen in mehr oder weniger großer Menge eingebettet sind. Im normalen Organismus ist diese Masse nur andeutungsweise im Glaskörper vorhanden, beim Embryo hingegen bildet sie die regelmäßige Vorstufe des späteren kollagenen — und Fettgewebes.

Nur durch seine Theorie glaubte Cohnheim erklären zu können, weshalb die Zellen beim Myxom, nicht wie normal, in Kollagen oder Fett transformiert werden, sondern in Muzin!

Die Entstehung des Sarkoms, dessen Trennung von der Krebsgeschwulst wir bereits erörtert haben (vgl. S. 193), glaubte Cohnheim auf seine Theorie zurückführen zu müssen.

Die Stellung des Sarkoms in der Onkologie und seine histogenetische

[1]) Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. I, Heft I, Prag 1880.

Entstehung hatte, wie wir gesehen haben, den Forschern stets große Schwierigkeiten bereitet.

Virchow[1]) löste das Rätsel, indem er das Sarkom für eine Bindegewebsgeschwulst mit vorwiegender Entwicklung der zelligen Elemente erklärte.

Aber weshalb, fragt Cohnheim, entwickeln sich vorwiegend Zellen? Physiologisch rücken die Zellen der Bindegewebssubstanzen auseinander und die Interzellularsubstanz nimmt gegenüber den Zellen zu.

Nur in den ersten Anfängen der Entwicklung der bindegewebigen Organe gibt es ein Stadium, in welchem dieselben aus dicht gedrängten Zellen mit höchst geringfügiger Interzellularsubstanz bestehen. Im erwachsenen Organismus kann nun nicht plötzlich ein Organ wieder embryonal werden.

Die Entstehung des Sarkoms ist, nach Cohnheim, nur durch einen Überschuß von Spindelzellen, die in der frühesten Embryonalzeit übrig geblieben waren, zu erklären.

Cohnheim definierte eine Geschwulst als eine atypische Gewebsneubildung von embryonaler Anlage[2]) und sieht die ganze Gruppe der Geschwülste als eine Unterabteilung der Monstra per excessum an.

Für das Wachstum einer Geschwulst ist nun eine ausreichende Blutzufuhr das erste Erfordernis. Das ungleichmäßige Wachstum der einzelnen Geschwülste ist abhängig von dem Embryonalstadium, aus dem die Keime herrühren, und zwar ist das Wachstum um so intensiver, aus je früherer Zeit die Keime stammen.

Die Ernährung der Geschwülste findet durch Blutgefäße, wie in normalen Organen statt, nur mit dem Unterschied, daß bei den Geschwülsten auch die Vaskularisation eine atypische ist. Auch die Verteilung der Gefäße in einer Geschwulst ist atypisch.

Eine einmal gebildete Geschwulst bildet sich, nach Cohnheim, niemals spontan zurück wegen der embryonalen Anlage. Die Kausa kann nicht entfernt werden.

Die verschiedene Schnelligkeit des Wachsens bei den Geschwülsten hängt, nach Cohnheim, zum Teil von der ungleichen Größe der embryonalen Geschwulstkeime ab, zum Teil auch von der Blutzufuhr (Pubertät, Schwangerschaft usw.).

Die Art des Wachstums ist, nach Cohnheim, nur zirkumskripter oder diffuser Natur, ein peripheres Wachstum, d. h. durch Neubildung von der Umgebung her, erkennt Cohnheim nicht an. Die epithelialen Geschwülste wachsen nur diffus, da es zwischen den Epithelien kein Gewebe gibt, welches eine Abgrenzung herstellen könnte. Bei bindegewebigen Tumoren sind beide Wachstumsarten möglich.

Das Nachbargewebe hat auf das Wachstum der Geschwülste gar keinen Einfluß, weil diese Gewebe physiologischen Gesetzen gehorchen. Der Geschwulstkeim trägt die Bedingungen des abnormen Wachstums in sich; die Nachbargewebe sind nur insoweit für die Ausbreitung der Geschwulst von Bedeutung, als sie im jugendlichen Zustand ein Hemmnis für das Wachstum der Geschwulst bilden, indem sie das Ernährungsmaterial für sich verbrauchen; daher wachsen die Geschwülste besonders im Alter, wenn die Produktionsfähigkeit der Gewebe nachgelassen hat. Nur

[1]) Geschwülste II, p. 177.

[2]) Schon Rokitansky (vgl. S. 189) hatte in ähnlicher Weise die Gallertgeschwülste als „embryonale Bindegewebsgeschwülste" bezeichnet.

insofern spielt die Schwäche des Bindegewebes eine sekundäre Rolle bei der Geschwulstbildung, ist also nicht, wie Thiersch annahm, das Primäre.

Der Unterschied zwischen dem Wachstum gutartiger und bösartiger Geschwülste besteht nun darin, daß erstere vor der Grenze fremden Gewebes Halt machen und nicht hineindringen, sondern das Gewebe nur komprimieren, die letzteren jedoch dringen in alle Gewebe ein.

Bisher hatte man angenommen, daß in der Geschwulst selbst die Malignität läge, Cohnheim jedoch sieht die Malignität in dem Wegfall der physiologischen Widerstände der einer Geschwulst benachbarten oder entfernten Teile des Körpers; die Geschwulst an und für sich ist also, nach Cohnheim, nicht maligner Natur.

Schon die Definition des Karzinoms „als eine Geschwulst aus einem bindegewebigen, gefäßführenden Gerüst oder Stroma bestehend, in dessen Maschen epitheliale Zellen eingebettet sind", involviert die Kriterien der Bösartigkeit; denn, da die Karzinome von epithelialen Keimen herstammen, so würde die Existenz eines bindegewebigen Stromas völlig unmöglich sein, wenn die Geschwulst bei ihrem Wachstum nicht bereits in das fremde, heterologe Gewebe übergegriffen hätte. Die Sarkome sind, nach Cohnheim, nicht immer bösartig und generalisieren sich auch nicht so häufig (wie z. B. die sarkomatöse Epulis!), wachsen auch nicht in fremde Gewebe hinein.

Auch Virchow[1]) war der Ansicht, daß dem Sarkom immer eine unschuldige Periode vorausgeht.

Ebenso sucht Cohnheim die Metastasenlehre seiner Theorie anzupassen. Dabei hält er aber die Metastasierung eines Tumors durchaus nicht für ein ausschließlich malignen Tumoren zukommendes Symptom. Auch gutartige Geschwülste können Metastasen machen, z. B. Enchondrome, Myxome und Myxolipome, Myome u. a. (Waldeyer[2])), und Cohnheim[3]) selbst beobachtete ein Adenoma gelatinosum der Schilddrüse bei einer 35jährigen Frau mit vielen Metastasen in Lunge, Lymphdrüsen und Knochen*).

Die Bösartigkeit einer Geschwulst hängt, nach Cohnheim, lediglich von dem Verhalten des übrigen Organismus ab. Physiologische Widerstände müssen wegfallen, damit die Geschwulst lokal bösartig (vulgo fressend!) wird, die physiologischen Widerstände in den anderweiten Geweben des Organismus müssen wegfallen, damit eine Geschwulst sich generalisieren kann. Eine solche Generalisation kann nun stattfinden auf dem Wege des Lymphstroms. Es entsteht erst in den nächsten Drüsen eine analoge Geschwulst, bis eine ganze Kette von Drüsen in der Richtung des Lymphstroms karzinomatös geworden ist, oder es kann sich eine sekundäre Geschwulst, räumlich entfernt vom Primärtumor, bilden fast in allen Organen, mit Ausnahme des Knorpels, der keine Blut- und Lymphgefäße führt.

Der Satz von Virchow[4]), daß diejenigen Organe, in denen gern primäre Geschwülste auftreten, eine sehr geringe Neigung zu Metastasen darbieten und umgekehrt, ist, nach Cohnheim, nicht richtig. Die sekun-

[1]) Geschwülste, II, p. 266.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 32, S. 543.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 68, 1876, S. 547.
*) Über Metastasen bei gutartigen Geschwülsten haben wir im Bd. II, S. 403ff. ausführlicher berichtet.
[4]) Geschwülste, I, p. 69.

dären Geschwülste stimmen mit der Primärgeschwulst überein, sowohl in ihrem histologischen Bau, als auch in ihrer chemischen Zusammensetzung.

Die Metastasen hatten, wie wir bereits wiederholt hervorgehoben haben, allen Theorien große Schwierigkeiten bereitet. Am besten konnte man noch durch die Infektionstheorie (vgl. S. 249) diesen Prozeß erklären. Angenommen nun, sagt Cohnheim, daß ein solches Virus existiert, dann wäre immer noch die Frage zu beantworten, ob es sich um eine flüssige oder korpuskuläre Substanz handelt. Nach Cohnheim können aber solche zirkumskripte Metastasen nur durch korpuskuläre Elemente hervorgerufen werden.

Den Fall von Friedreich (vgl. S. 249), welchen die Anhänger der Infektionstheorie als Beweis für die Saftinfektion angesehen haben, deutet Cohnheim anders. Er hält die Patellargeschwulst am Knie des Fötus, mit Rücksicht auf die von Friedreich ausdrücklich betonte geringere Größe ihrer Krebszellen, im Vergleich zu denen der Muttergeschwülste, nicht für eine Metastase, sondern für eine hereditäre und schon im Fötalleben entstandene, kongenitale Krebsgeschwulst. Dadurch fällt die Hypothese von der Saftinfektion.

Die Anhänger dieser Theorie sahen die Größe der Zellen mancher Metastasen als einen Grund gegen die Verschleppung durch die Blut- und Lymphgefäße an. Ihre Größe kann aber die Zelle, nach Cohnheim, auch erst nach ihrer Wanderung am Orte der Metastase selbst erreichen.

Eine Infektion durch Transport von Geschwulstelementen auf dem Lymph- und Blutwege ist nun, nach Cohnheim, sicher beobachtet worden. Hauptsächlich sind, wie Köster (vgl. S. 239) nachgewiesen hat, die mikroskopischen Lymphgefäße der Sitz der Geschwulstelemente, die Wände der Venen werden durchwuchert, und es bildet sich ein wandständiger Thrombus.

Die Frage nun, wie sich eine Metastase entwickelt, war bisher verschiedenartig beantwortet worden.

Einige Autoren nahmen an, daß die Arterienwand durch den krebsigen Embolus infiziert würde, und daß diese selbst den Krebsknoten produziere (Virchow[1]), C. O. Weber[2]), Klebs[3]), Gussenbauer[4])). Nach anderen Autoren stellen die Zellen des Embolus einen neuen Geschwulstkeim dar, aus dem die Metastase gerade so hervorwächst, wie die Primärgeschwulst aus dem embryonalen Keim (Bizzozero[5]), Andrees[6]), Afanasieff[7])).

Nach Cohnheim entscheidet jedoch nur das Experiment diese Streitfrage.

Zu diesem Zwecke brachten Cohnheim und Maas[8]) frisch von der Tibia abgetrennte Periostlappen bei Kaninchen durch die V. jugularis in die Verästelung der Lungenarterien hinein. Das Ergebnis war positiv. Die Lappen vaskularisierten sich von den Vasa vasorum der betreffenden Arterie aus und produzierten innerhalb 14 Tagen erst Knorpel, dann richtigen Knochen. Aus diesem Experiment schloß also Cohnheim, daß Geschwulstelemente, die durch die Blutgefäße verschleppt werden, weiter wuchern können.

[1]) Virchow's Archiv, I, p. 55. [2]) ibidem, Bd. 35, p. 501.
[3]) Prager Vierteljahresschr., Bd. 126.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 63, p. 322.
[5]) Moleschott's Unters., XI, p. 50.
[6]) Annal. univ. di Med., 1876, Nr. 1.
[7]) Med. Zentr.-Bl., 1876, p. 212.
[8]) Virchow's Archiv, Bd. 70, p. 161.

Nun aber fand Cohnheim, daß nach vier Wochen eine totale Resorption der gewucherten Knochen stattfand, weil die Knochen als Fremdkörper dem Stoffwechsel der physiologischen Gewebe nicht zu widerstehen vermochten. Also, nur bei Verlust der physiologischen Widerstandsfähigkeit der Gewebe, können Geschwulstzellen weiter wuchern. Metastasen können sich also nur dann bilden, wenn die Widerstandsfähigkeit des Organismus, die Keime zu zerstören, erloschen ist.

Wann entsteht nun eine solche Schwäche der Gewebe?

Nach Cohnheim sind folgende Faktoren für diesen Zustand von Einfluß:

1. Entzündliche Prozesse. Im entzündeten Bindegewebe können die Epithelien weiter vordringen (Waldeyer[1]), und an den Randpartien des Krebses kann man oft entzündetes Bindegewebe beobachten;
2. verursacht das höhere Alter eine gewisse Gewebsschwäche (Thiersch). Cohnheim dehnt diese Theorie noch weiter aus, indem er behauptete, daß überall, wo ein Zellenmaterial von lebhafter Vermehrungsfähigkeit mit den gealterten Geweben des Körpers in Berührung gerät, eine Gewebsschwäche eintritt.

Einen dritten Punkt bildet die Erblichkeit; aber ganz erklären läßt sich durch diese die Gewebsschwäche nicht. Auch Cohnheim muß in dieser Beziehung auf die von uns schon erörterte „Prädisposition" zurückgreifen (vgl. S. 308ff.).

Bei allen Geschwülsten unterscheidet Cohnheim eine gutartige und eine bösartige Periode.

Am besten lassen sich diese beiden Stadien, nach Cohnheim, am Drüsenkrebs verfolgen:

Zuerst entsteht ein Adenom, d. h. ein drüsenähnlicher, aber doch atypischer Knoten, dessen Zellschläuche im Zusammenhang mit den normalen Drüsentubulis oder Azinis stehen, ringsherum von Bindegewebe eingeschlossen. Wird letzteres nun nicht widerstandsfähig, dann dringen Zellen in dasselbe hinein, kommen in die Lymphspalten und Lymphbahnen, und es entstehen Epithelzylinder, also ein Karzinom!

Die alveoläre Struktur der krebsigen Lymphdrüsen entsteht dadurch, daß Epithelmassen sich zuerst in den Lymphbahnen der Rinde oder des Marks ausbreiten und von hier aus ganz typisch in das Innere der Rindenknoten und Markstränge hinein — resp. in die bindegewebige Umgebung der Drüse hinauswachsen.

Soweit hatte also Cohnheim sich bemüht, seine Theorie allen an die Geschwulstlehre sich anknüpfenden Fragen anzupassen; auch glaubte er durch hinreichende Beweise seine Theorie gestützt zu haben.

Cohnheim's Theorie fand zuerst allgemeinen Beifall, doch bald erhob sich auch eine Opposition, die auf die Schwächen seiner Theorie hinwies.

Virchow und Samuel waren die ersten Autoren, die auf gewisse Lücken in Cohnheim's Theorie aufmerksam machten und, da Cohnheim in der zweiten Auflage seiner Vorlesungen noch Gelegenheit fand, gegen die Einwände dieser beiden Autoren Stellung zu nehmen, so wollen wir vorher an dieser Stelle, bevor wir ausführlich das „Für" und „Wider" der Cohnheim'schen Theorie erörtern, zunächst die Gründe der beiden ebengenannten Autoren auseinandersetzen, die sie gegen die Cohnheimsche Theorie anzuführen hatten.

[1] Virchow's Archiv, Bd. 55, p. 152.

Zunächst opponierte Virchow[1]), indem er auf die Amputationsneurome hinwies: „Soll man z. B. annehmen, sagt er, daß bei einem Manne, dem der Oberarm amputiert ist, und bei dem sich an jedem der zahlreichen Stämme des Plexus brachialis ein Neurom bildet, an dieser Stelle eine embryonale Anlage bestand? Oder sollten z. B. die Osteome Naevi sein? Dann könnte jeder Callus osseus auf besondere embryonale Reste bezogen werden!"

Auf diesen Einwand erwiderte nun Cohnheim, daß diese Amputationsneurome keine echten Geschwülste wären; denn ein wahres Neurom ist eine aus Nervenfasern bestehende Geschwulst; wenn aber an dem Stumpf eines amputierten Nerven aus den alten Fasern ein Haufen neuer sich entwickelt und sich zu einem unentwirrbaren Knäuel zusammen verfilzt, so handelt es sich trotz der atypischen Knotenform doch um keine echte Geschwulst!

S. Samuel[2]) warf Cohnheim vor, daß er durch diese Antwort auf Virchow's Einwand den Knoten zerhaue, aber nicht löse. Samuel macht noch auf einen anderen wunden Punkt in der Cohnheim'schen Theorie aufmerksam: Wie vereinigt sich die Cohnheim'sche Theorie mit der allgemein anerkannten Waldeyer'schen Epithelialtheorie?

Wie soll sich besonders von embryonalen Keimen der Kutis aus, die doch stets regeneriert wird. und bei der die ganze tiefe Schicht nach dem Abfall der oberen heranwächst, wobei doch die embryonalen Keime auch abgestoßen würden, ein Karzinom entwickeln?

Allerdings war die Cohnheim'sche Theorie mit der Entwicklung der Hautkrebse schwer in Einklang zu bringen, und Cohnheim sah sich genötigt, seiner Theorie zu Liebe das Kankroid vom echten Cancer zu trennen und es mit dem Ulcus rodens (der Alten), der Friedländer-schen atypischen Epithelwucherung, dem Schornsteinfeger- und Teerkrebs auf eine Stufe zu stellen.

Wir haben hier wieder denselben Vorgang wie zur Zeit, als die „spezifische Zelle" Lebert's für den echten Krebs als pathognomonisch angesehen wurde, und wie Lebert, als er diese Zelle beim Kankroid, das sonst allgemein als echter Krebs angesehen wurde, nicht fand, der „spezifischen Zelle" zu Liebe das Kankroid aus der Reihe der echten Krebse streichen mußte (vgl. S. 135).

Cohnheim suchte diese seine Behauptung näher zu begründen. Jedem mehrschichtigen Epithel, meinte er, wohnt an sich die Fähigkeit der fortwährenden Zellenproduktion inne. Dieses Produktionsvermögen wird durch Hyperämie gesteigert, also auch ohne Mitwirkung eines epithelialen Geschwulstkeimes können die Epithelzellen in das Bindegewebe eindringen, wenn durch ein Trauma oder durch das Alter, oder auf sonst eine Weise die Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes aufgehoben ist.

Also embryonale Keime spielen hier, nach Cohnheim, keine Rolle. Er unterscheidet einen wirklichen Hautepithelkrebs von der krebsigen Induration resp. dem Krebsgeschwür, zu dem er die oben bezeichneten Affektionen rechnet.

Bei dem echten Hautkrebs ist das Wachstum ein stärkeres, bei den Kankroiden resp. Krebsgeschwüren kämen auch keine Metastasen[3]) vor.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 79, S. 190.

[2]) Handbuch der Allg. Pathologie. Stuttgart 1879. S. 583.

[3]) Dies ist ein Irrtum Cohnheim's. Wie wir bei der Geschichte des Kankroids erörtert haben, hat gerade Virchow in der denkwürdigen Sitzung der Pariser medizinischen Fakultät (im Jahre 1854) durch Velpeau Kankroidpräparate mit Metastasen

Auch der klinische Verlauf der Kankroide wäre, nach Cohnheim, von dem der echten Krebse verschieden. Letztere kommen auch nur an Stellen mit mehrschichtigen Häuten vor.

Nun mußte aber Cohnheim den Drüsenkrebs, den er doch für eine echte Geschwulst hielt, zu der Epithelialtheorie, d. h. zu der Entstehung des Krebses von einem präexistenten Epithel in Einklang bringen. Dies tat auch Cohnheim, wie wir gesehen haben (S. 344), indem er schon von Anfang an die Zellenschläuche oder Bläschen des dem Krebse vorausgehenden Adenomknotens in mehr oder weniger deutlichem Zusammenhang mit den normalen Drüsentubulis oder Azinis stehen läßt.

Die Geschichte der Cohnheim'schen Theorie und die Stützen derselben.

Prioritätsstreit. Indirekte Beweise: Angeborene Karzinome. Die Beziehungen der Nävi und der überzähligen Organe zur Krebsbildung. Die branchiogenen Karzinome. Die Hereditätslehre. — Direkte Beweise: Die Keimblattfrage und ihr Verhältnis zur Cohnheim'schen Theorie; Nachweis von fötalen Inklusionen. Der Endothelkrebs und Cohnheim's Theorie. Experimente zur Stütze der Cohnheim'schen Theorie.

Die Cohnheim'sche Hypothese ist für die Krebspathologie von der allergrößten Bedeutung gewesen und hat zuerst auch allgemeinen Beifall gefunden. Allerdings weist auch diese Theorie, wie wir noch späterhin sehen werden, eine Menge wunder Punkte auf. Nichtsdestoweniger gab Cohnheim's Lehre Veranlassung, sich mit all den Fragen, die sich an diese Theorie knüpften, genauer zu befassen, und wir können wohl sagen, daß die ganze moderne Krebslehre, mit Ausnahme der Parasitentheorie, direkt und indirekt auf die Anregungen und Ideen Cohnheim's zurückzuführen ist.

Wir müssen daher an dieser Stelle die Tatsachen, die zunächst geeignet erscheinen, Cohnheim's Theorie zu stützen, genauer anführen.

Bei der Bedeutung, die der Cohnheim'schen Theorie zukommt, hat es allerdings — wie stets bei allen hervorragenden Ideen — nicht an Prioritätsansprüchen gefehlt.

Wir haben schon vorhin (S. 335) erwähnt, daß bereits eine ganze Reihe von Autoren vor Cohnheim die Krebsfrage mit embryonalen Verhältnissen in Beziehungen zu bringen versucht hatte, jedoch waren derartige Bemerkungen von seiten der Autoren nur so nebenbei geäußert; irgendeine Begründung oder ein tieferes Eingehen auf dieses Problem hatte nicht stattgefunden.

Cohnheim gebührt das Verdienst, die „embryonale Theorie" von der Entstehung einer Geschwulst, die bis zu seiner Hypothese nur für die Teratome Geltung hatte, auf alle Geschwülste ausgedehnt und so gut es ging, auch durch direkte und indirekte Beweise diese seine Theorie gestützt zu haben.

Nun behauptet aber Pianese[1]), daß ein italienischer Forscher Du-

demonstrieren lassen, um die Krebsnatur der Kankroide zu beweisen (vgl. S. 205). Allerdings beobachteten spätere Forscher die Metastasenbildung auch bei gutartigen Tumoren, und Cohnheim selbst erwähnte, wie wir vorhin erörtert haben, eine solche von einem Gallertkropf ausgehende Metastase.

[1]) Beitrag zur Histologie und Ätiologie des Carcinoms. (Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie, 1896, I, Supplementheft.)

rante[1]), schon ein Jahr vor Cohnheim, diese Theorie scharf umgrenzt und publiziert habe, indem er den Satz aufstellte, daß die Elemente, welche die anatomischen Charaktere im erwachsenen Organismus bewahrt, oder durch eine Abweichung der chemischen, physiologischen Tätigkeit wieder erworben haben, die Entstehungselemente aller sog. Neoplasmen, und besonders der bösartigen wären!

Die Elemente bleiben jahrelang wohl eingeschlossen und werden durch irgendeinen Reiz zur Tätigkeit wieder angefacht.

Angeregt wurde Durante zur Aufstellung dieser Theorie durch die Beobachtung, daß nach der Exstirpation von zwei Muttermälern sich aus der Narbe schnell Sarkome entwickelten. Er untersuchte die entfernten Stücke und fand ein angiomatöses Gewebe und ein Stroma, aus jungen, runden oder spindelförmigen Zellen bestehend. Diese Elemente nun von embryonalem Charakter, unvollständig entfernt und durch die Operation gereizt, sollen die Bildung der Sarkome verursacht haben. Durante untersuchte viele Nävi und fand z. B. an Stelle des fibrinösen Gewebes runde oder spindelförmige Zellen, ferner Zweige von Epithelzellen mit epidermoidalem Typus, welche sich tief in die Kutis einsenkten, wobei sie nach und nach die Form von Hautepithelien verloren, um sich in den tiefsten Teilen zu Nestern von embryonalen Elementen zu reduzieren!

Die malignen Neoplasmen entwickeln sich, nach Durante, in der Art der Muttermäler, welche angeborene Bindegewebs- und Epithelialkeime besitzen.

Es ist nun nicht anzunehmen, daß Cohnheim von diesen Veröffentlichungen Durante's Kenntnis gehabt hat, sonst würde er sich ein so vorzügliches Beweismittel, wie es die Nävikarzinome für seine Theorie bilden, nicht haben entgehen lassen. Gerade diese Nävi, auf Grund derer Durante seine Theorie aufbaute, sind, wie wir bald sehen werden, besonders geeignet, Beweismittel für die Cohnheim'sche Theorie abzugeben, und auch spätere Forscher, wie z. B. Unna[2]), die dieser Frage ihre Aufmerksamkeit schenkten, haben ihre Beobachtungen und Forschungen veröffentlicht, ohne Durante's Publikation zu erwähnen, da sie keine Kenntnis von derselben hatten.

Betrachten wir nun im einzelnen etwas näher die Beweise, die Cohnheim selbst als Stütze für seine Theorie anführt, so finden wir, daß er direkte Beweise, wie wir schon erwähnt haben, zur Stütze seiner Theorie nicht anführen konnte.

Zunächst werden die klinischen Befunde von angeborenen Karzinomen und die Karzinome im Kindesalter als Beispiel für die embryonale Anlage der Karzinome herangezogen. Cohnheim selbst beruft sich in dieser Beziehung auf die Beobachtungen von Maas, Ahlfeld u. a.

Besonders beweiskräftig für Cohnheim's Theorie schien eine von Ahlfeld[3]) bei einem Neugeborenen beobachtete Sirenenbildung zu sein. Die Sektion dieses merkwürdigen Falles ergab, daß Blase, Niere und Ureter vollständig fehlten. Der Dickdarm endete blind. Kurz vor seinem blinden Ende zeigte der Dickdarm zwei haselnußgroße Ektasien, die

[1]) Archivo di palasciano, 28. maggio 1874. (Mir nicht zugänglich gewesen.)
[2]) Berliner klin. Wochenschr., 1893, Nr. 1 (vgl. auch Bd. II, S. 191). Vgl. auch Max Abesser (Virchow's Archiv, Bd. 166, 1901), der sich in dieser Beziehung aber auch nur auf die Angaben Pianese's stützt.
[3]) Archiv f. Gynäkologie, 1880, Bd. 16, S. 135.

durch ein lumenloses Stück Darm miteinander verbunden waren. In dem unteren dieser Hohlräume fand sich nun eine, von der Schleimhaut ausgehende, maulbeergroße Masse, die sich als Karzinom erwies. In diesem Falle war also, nach Ahlfeld, überschüssiges Material zum Aufbau des Enddarms vorhanden, konnte aber zur Bildung eines normal gebauten Organs nicht verwendet werden, da Raummangel vorhanden war.

Am häufigsten sind beim Neugeborenen und den jungen Kindern Karzinome der Nieren beobachtet worden. Auch hier sind es embryonale Verhältnisse — die Beziehungen des Wolff'schen Körpers zur Entwicklung der Genitalien — die als Ursache der Krebsbildung im Cohnheim'schen Sinn angesehen werden.

Beim Fötus hat zuerst A. Jacobi[1]) einen Fall von Nierenkrebs beschrieben. Ein angeborenes Nierensarkom bei einem Negerkinde beobachtete zuerst Louis Odin (Porte au Prince)[2]).

Leibert[3]) hat dann bis zum Jahre 1884 = 48 Fälle von Nierenkrebs bei Kindern unter 11 Jahren aus der Literatur zusammengestellt, bei denen als erstes Symptom nur eine Hämaturie ohne Schmerzen beobachtet wurde.

Auch späterhin finden wir noch vereinzelte Berichte über Karzinome bei Neugeborenen oder ganz jungen Kindern, die von Resten des Wolff'schen Körpers ausgingen, wie z. B. von Ganghofer[4]), Döderlein[5]), Linder[6]), Balthasar[7]), Pilliet und Costes[8]), Pick[9]), v. Herff[10]), Leopold[11]), Eugen Joseph[12]) u. a. Zum Teil handelt es sich um Karzinome der Genitalien, und besonders der Niere.

Eine metastasierende, embryonale Drüsengeschwulst der Nierengegend im Kindesalter, von den Resten des Wolff'schen Körpers ausgehend, beobachtete Hermann Engelken[13]), und embryonale Mischgeschwülste der Niere bei einem Neugeborenen beschreibt N. R. Muus[14]).

Ein melanotisches Karzinom, von der Nebenniere ausgehend, bei einem 3 Monate alten Säugling fand G. Reimann[15]), und ein Zylinderzellenkarzinom des Hodens bei einem 18 Monate alten Kinde exstirpierte mit Erfolg H. J. Clark[16]). Ich selbst hatte erst vor kurzem ein Sarkom des Hodens bei einem 5 Monate alten Säugling (unmittelbar nach einem Trauma) entstehen sehen, das mit Erfolg operiert worden ist.

Die bösartigen Tumoren der Nieren und Genitalien bei Neugeborenen

---

[1]) Americ. Journ. of Obstetr., 1880, p. 119. Ein Nierensarkom (Spindelzellensarkom) bei einem 7 Monate alten Fötus beschrieb in neuerer Zeit auch Hermann Kaestner (Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie, Bd. 25/1921, S. 1).

[2]) Vgl. die Mitteilung von Ferréol in der Société méd. des Hôp. zu Paris am 26. Febr. 1875.

[3]) Jahrb. f. Kinderheilkunde, N. F., XXI, 1884, p. 276.

[4]) Zeitschr. f. Kinderheilkunde, N. F., 1880, p. 337 (Uterus).

[5]) Zentr.-Bl. f. Krankh. d. Harnorgane, 1894.

[6]) Fall von prim. Sarkom d. Niere. I.-D. München 1896.

[7]) I.-D. München 1894 (Niere).

[8]) Revue de Chirurg., 1895 (Hodenepitheliom).

[9]) I.-D. Würzburg 1894 (Nieren).

[10]) Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkologie, Bd. 40, Heft 3.

[11]) Zentr.-Bl. f. Gynäkologie, 1894, S. 1171.

[12]) Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 35. (Angeborener Nierenkrebs, durch Operation geheilt. Vgl. daselbst auch noch die neuere Kasuistik.)

[13]) Ziegler's Beiträge, Bd. 26, S. 320.

[14]) Virchow's Archiv, Bd. 155, S. 401.

[15]) Prager med. Wochenschr., 1902, Nr. 25.

[16]) Brit. med. J., 20. Oct. 1900, p. 1160.

und jungen Kindern sind also gar nicht so selten*) und sind durch die Cohnheim'sche Theorie am besten zu erklären.

Auch an den äußeren Genitalien hatte Ahlfeld (vgl. S. 347) Gelegenheit, ein Sarkom bei einem 3½ Jahre alten Mädchen zu beobachten. Die Entstehung an dieser Stelle bringt Ahlfeld gleichfalls mit entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen in Beziehung. Nach Ahlfeld findet in der 18. und 19. Woche beim Fötus eine papilläre Wucherung in der Scheide statt. In der Mitte der Scheide treten die Papillen am meisten hervor, nach oben setzen sie sich bis auf den Scheidenteil und den unteren Abschnitt der Zervix fort. An dieser Stelle bildet sich das Hymen. Hypertrophien dieser Papillen bilden Polypen.

Seltener schon sind die Karzinome, die auf solche fötale Keimverlagerungen zurückgeführt werden können, an anderen Körperstellen beim Fötus und bei Neugeborenen beobachtet worden.

Cullingworth[1]) fand bei einem 5 Monate alten Kinde einen Pyloruskrebs; Bohn[2]) beschrieb bei einem Neugeborenen einen Pankreaskrebs. Hautkarzinome beobachteten bei Neugeborenen Braun[3]), Rüder[4]), Williams[5]) und ein Kankroid der rechten Schulter bei einem 4 Wochen alten Kinde Selberg[6]). Ein angeborenes Karzinom der Halsgegend beschrieb Krönlein[7]), und in neuerer Zeit hatte Nils Muus[8]) bei einem Neugeborenen eine Pleurageschwulst beobachtet, die von abirrendem Lungengewebe ausgegangen war.

Muus untersuchte die Entstehungsweise dieses Tumors genau und kam zu folgendem Ergebnis: Während der normalen Bildung der Lungenanlage vom Vorderdarm ist ein Teil dieser Anlage von der Hauptmasse abgesprengt worden. Der Darm wächst weiter, und die kleine, isolierte Anlage wird mit ihrem Anhangspunkte kaudalwärts geschoben, so daß sie im Septum transversum — dem Muttergewebe des Diaphragmas — liegt. Während nun der Anhangspunkt ein Teil der Ventrikelwand wird, wächst das Adenom, wölbt die Pleura hervor und ragt wie ein Polyp in die Pleurahöhle hinein!

Damit dürfte wohl die wichtigste Kasuistik für das Vorkommen von malignen Tumoren beim Fötus und Neugeborenen bis zu dieser Zeit**) erschöpft sein, und diese Kasuistik bildet durchaus eine wertvolle Stütze

*) Weitere Kasuistik über maligne Nierengeschwülste im Kindesalter aus der neueren Zeit findet man im Bd. II, S. 878ff.

[1]) Brit. med. Journ., 1877.

[2]) Jahrb. f. Kinderheilkunde, 1885, S. 143.

[3]) Langenbeck's Archiv, 1893, Bd. 45, S. 186.

[4]) Über Epithelialkarzinome der Haut bei mehreren Kindern einer Familie. I.-D. Berlin 1880. Vgl. auch S. 334.

[5]) Brit. med. Journ., Oct. 1890.

[6]) Virchow's Archiv, 1896, Bd. 145, S. 176.

[7]) Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte, 1894, Nr. 4. Vgl. auch die Mitteilung in: Bullet. et Mém. de la Soc. anat., Jan. 1899 (Kyste dermoide congénital du cou par inclusion foetale probable).

[8]) Virchow's Archiv, 1904, Bd. 176, S. 180.

**) Vgl. auch W. Stübinger: Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der angeborenen, bösartigen Geschwülste. I.-D. Leipzig 1903. Über einen Fall von angeborener, allgemeiner Sarkomatose bei einem neugeborenen Kinde berichtete in jüngster Zeit Erna Schloßmann (Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie, Bd. 25, 1911, S. 486). Das Kind starb drei Tage nach der Geburt. Die Sektion ergab zahlreiche, hirsekorn- bis markstückgroße derbe Knoten, die mikroskopisch als Sarkome sich erwiesen. Wahrscheinlicher Primärherd im Pankreaskopf.

Weitere Kasuistik siehe im Bd. II, bei den statistischen Nachweisen der einzelnen Organe.

— wenn auch nur klinischer Natur — für die Cohnheim'sche Hypothese. Jedenfalls ist bisher keine Theorie imstande gewesen, eine Erklärung für diese Tatsachen abzugeben.

Im engen Zusammenhang mit dieser Frage stehen auch die Beobachtungen über Karzinombildung aus Gebilden, die in inniger Beziehung zu fötalen Vorgängen stehen — d. h. aus Nävis, angeborenen Warzen und überzähligen Organen. (Vgl. Näheres im Bd. II. S. 186—232.)

Die Nävi, welche Unna[1]) als „hereditär veranlagte oder embryonal angelegte, zu verschiedenen Zeiten des Lebens sichtbar werdende und äußerst langsam sich entwickelnde, durch Farbe und Form der Oberfläche auffallende, umschriebene, kleine Mißbildungen der Haut" definierte, sind, wie wir eben erörtert haben, von Durante als Hauptstütze für die embryonale Natur der Karzinome angesehen worden, und unabhängig von ihm griff auch Unna auf diese Gebilde als die sicherste Stütze der Cohnheim'schen Theorie zurück.

Man wußte schon seit langer Zeit, daß aus Nävis sich leicht Karzinome bilden können, nur über den Zusammenhang dieser beiden Affektionen war man sich nicht klar.

Besonders wurde der sog. weiche Nävus stets in innigen Zusammenhang mit der Karzinombildung gebracht. Anatomisch hat diese Nävusform in gründlicher Weise zuerst Démiéville[2]) untersucht, die Form, Lagerung und Anordnung der Nävuszellen hat er genau beschrieben und die Kernstränge in Beziehung zu den Blutgefäßen gebracht.

Die Nävuszelle hat also, nach Démiéville, einen mesodermalen Ursprung. Demgegenüber betonte Unna die epitheliale Abstammung der Nävuszelle. Unna hielt jeden Nävus für ein „beginnendes Karzinom", und zwar für ein Epitheliom, von den Oberhautzellen ausgehend, ohne Epithelfaserung, im Gegensatz zu den „Akanthomen", unter denen Unna Geschwülste mit Epithelfaserung verstand. Die Zellen der weichen Nävi sind, nach Unna, eigenartig und besitzen keine Interzellularsubstanz. Von den Deckepithelien unterscheiden sie sich dadurch, daß ihr Protoplasma arm an tingiblen, basophilen Körnchen ist, und daß sie keine Epithelfaserung besitzen, der Kern gleicht dem der sog. „epitheloiden Zellen".

Bisher hatte man allgemein die aus den Nävis sich entwickelnden Tumoren als Sarkome betrachtet, aber es handelt sich um echte Karzinome mit alveolärer Struktur. Besonders deutlich erkennt man diese bei den von den pigmentierten Nävis der Neugeborenen ausgehenden Tumoren.

Die Nävuszellen sind, nach Unna, echte Epithelien, die sich in der Embryonalzeit, oder in den ersten Lebensjahren abgeschnürt haben.

Der Abschnürungsprozeß geht langsam vor sich. Die untersten Teile der Epithelialleiste, die stark pigmentiert sind, lösen sich in Form von rundlichen Nestern vom Deckepithel ab. Die losgelösten Epithelballen tragen infolgedessen den faserlosen Typus. Im Moment der Loslösung verändern sich die Epithelien, sie werden runder, das Protoplasma hellt sich auf, die Stachelung an der Peripherie verschwindet, dann umwächst sie das Bindegewebe und sie bleiben liegen.

Unna's Ansicht von der epidermoidalen Natur der Nävuszellen

[1]) Vgl. Berl. klin. W., 1893, Nr. 1. Histopathologie. Berlin 1894.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 81, S. 333 (aus dem Langhans'schen Institut).

und deren innige Beziehungen zu Cohnheim's Theorie wurde fast allgemein anerkannt.

Fast gleichzeitig mit Unna trat auch Reboul[1]) für Cohnheim's Theorie ein auf Grund der biologischen Eigenschaften der Nävi, die die Geschwulstkeime enthielten, und die durch eine Infektion aktiv würden. Späterhin verteidigte unter den französischen Forschern besonders Tailhefer[2]) die epitheliale Abstammung der Nävuszellen. Gleich Unna, hielt auch er jeden Nävus von vornherein für ein Epitheliom: wird der Nävus gereizt, dann können die Zellen in eine Drüse verschleppt werden und sich hier zu Karzinomen entwickeln.

Die genauere, histogenetische Entwicklung der Karzinome aus den Nävis verfolgte dann Hodara[3]) (Färbung der Präparate mit Anilin-Gentianalösung und Fixierung in Jodkali). Er konnte den Übergang der Hautepithelien in die gruppenweise zusammenliegenden, großen Zellen der Nävi, ihr Hineinsinken in die Kutis und die dadurch hervorgerufene Lostrennung der Zellen und die lobuläre Gruppierung der aus den Nävis hervorgehenden Karzinome nachweisen.

Dann beschäftigte sich hauptsächlich Abesser[4]) mit den Beziehungen der Nävi zu den Karzinomen und zur Cohnheim'schen Theorie. Auch dieser Autor stellte sich vollständig auf die Seite Unna's.

Alle Nävuszellen stammen, nach Abesser, von der Epidermis ab. Die Umwandlung erfolgt unter Verlust der Epithelfaserung. Die abgelösten Zellen erfahren keine Metaplasie zu Bindegewebszellen, sondern bewahren auch in der Kutis epithelähnlichen Charakter, deshalb ist auch die aus den Nävis hervorgehende Melanose als ein Nävuskarzinom zu betrachten.

Unna's Theorie stieß nur bei Soldan[5]) und Ribbert[6]) auf Widerspruch.

Ersterer faßte die Nävi als Neurofibrome auf, letzterer behauptete zuerst, daß die Nävuszellen Endothelien, und späterhin, daß sie mehr oder minder entwickelte Pigmentepithelien wären.

Allein Delbanco[7]) wies mit Entschiedenheit Ribbert's Behauptung zurück. Die epitheliale Natur der Nävuszellen wurde schließlich allgemein zu dieser Zeit anerkannt*).

Klarer liegen die Verhältnisse bei den angeborenen Warzen, deren epidermaler Ursprung (Verlängerung der Hautpapillen und Hypertrophie der Epidermis) besonders durch die Arbeiten v. Bärensprung's[8]) erwiesen worden ist.

---

[1]) Archiv génér., März 1893.
[2]) Journ. des malad. cut. et syphilit., 1897, Nr. 3.
[3]) Monatsh. f. prakt. Dermatologie, Bd. 25.
[4]) l. c. S. 347.
[5]) Archiv f. klin. Chirurgie, 1899, Bd. 59.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 142/1895, S. 407 (durch seinen Schüler Carl Bauer). Zentr.-Bl. f. allg. Pathol., 1896, VII, Nr. 10. Ziegler's Beiträge, Bd. XXI.
[7]) Eulenburg's Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 16, S. 364.
*) Wir verweisen in bezug auf die neueren Anschauungen über die Histogenese der Nävi auf unsere Ausführungen im Bd. II, S. 191 ff. Wir wollen nur an dieser Stelle erwähnen, daß in jüngster Zeit auch Walter Stoeckenius (Virch. Arch., Bd. 255/1925, S. 384) die Unna'sche Theorie von der epithelialen Abstammung der weichen Nävi ablehnt. Auf Grund eingehender Untersuchungen hat Stoeckenius festgesetllt, daß die weichen Nävi aus dem endothelial-mesenchymalen Gefäßkeimgewebe entstehen und stets in topographischer und genetischer Beziehung auf die Kapillarwand zurückzuführen sind.
[8]) Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut. Leipzig 1848, p. 12.

Der Übergang von Warzen in Karzinome ist vielfach, wenn auch nicht so häufig wie bei den Nävis, beobachtet worden z. B. von Greco Donato[1]), Gries[2]), Brüggemann[3]) u. a.

Besonders ausführlich beschäftigte sich mit dieser Frage Rudolf Volkmann[4]).

In dieser Arbeit betont Volkmann den sehr malignen Verlauf der aus den angeborenen Warzen sich bildenden Karzinome, im Verhältnis zu den aus später erworbenen und verhornenden Warzen entstehenden, die sich besonders im höheren Alter und hauptsächlich am Handrücken entwickeln.

Als weitere klinische Stütze für die Cohnheim'sche Theorie wurde die häufige Entstehung von Karzinomen aus überzähligen und rudimentären Organen angesehen.

Es ist nun nicht gesagt, daß sich aus jedem solchen überzähligen Organ ein Karzinom entwickeln muß, das wollten die Anhänger der Cohnheim'schen Theorie auch gar nicht behaupten. Es handelte sich bloß um den Nachweis, daß solche embryonale Störungen häufig Veranlassung zu einer Krebsbildung abgeben, sobald das auslösende Moment, dessen Natur noch unbekannt ist, einwirkt.

Daß es solche überzählige Organe gibt, ist durch vielfache Beobachtungen erwiesen worden. So beschrieb z. B. Ricker[5]) ein verlagertes Paroophoron, das als gelbes, linsenkorngroßes Körperchen unter der Serosa des Uterus sich befand mit parallel liegenden Drüsenschläuchen, Zylinderepithel, Zystchen und bindegewebigem Stroma.

In diesem Falle also bildete sich kein Karzinom. Hingegen konnte E. Martin[6]) bei einer Mamma aberrans die Entwicklung eines Fibroadenoms beobachten, während allerdings bei den mit einer Warze versehenen überzähligen Mammis, nach Martin, nur einmal ein Karzinom gefunden sein soll*).

Geschwülste, die von versprengten Nebennierenkeimen ausgingen, konnte in zwei Fällen Bruno Weiß[7]) beobachten. Beide Tumoren wiesen den histologischen Befund der normalen Nebennierenrinde auf, trotzdem verursachten sie Metastasen.

Aehnliche Fälle hatten auch schon Chiari[8]), Askanazy[9]) und Lubarsch[10]) beschrieben (vgl. Näheres auch im Bd. II, S. 866ff.).

[1]) Influenza delle verruche allo sviluppo degli epitheliomii cutanei. Il Morgagni. Marzo 1885, p. 169.

[2]) Über Warzentumoren. I.-D. Würzburg 1886.

[3]) Entwicklung des Cancroids aus gutartigen Hauttumoren. I.-D. Greifswald 1886.

[4]) Über den primären Krebs der Extremitäten (Volkmann's Sammlung Nr. 334/35. Vgl. auch S. 292.

[5]) Virchow's Archiv, Bd. 142, 1895, S. 193. Vgl. auch Rielaender: Das Paroophoron. Vgl. anat. und pathol.-anat. Studie, 116, S. 80. Marburg 1905.

[6]) Beitrag zur Lehre von der Polymastie und ihrer Beziehung zur Entwicklung von Brustdrüsengeschwülsten (Langenbeck's Archiv, Bd. 45, Heft 4, 1893, p. 880). Vgl. auch Richard Möller: Die Carcinomentwicklung in versprengten Brustdrüsenkeimen und akzessorischen Brustdrüsen. I.-D. Leipzig 1903.

*) Schon François Magendie (Journ. génér. de Méd. de Chirurgie et de Pharmacie, Vol. 100/1827, p. 57) beschrieb einen Fall von drei Brüsten bei einer Frau. Zwei Mammae waren an der richtigen Stelle, die dritte Mamma befand sich am Oberschenkel. Nach einem Partus sezernierte auch die Drüse am Oberschenkel Milch, so daß das Kind hier angelegt werden konnte.

[7]) Ziegler's Beiträge, Bd. 24, 1898, S. 33.

[8]) Zentr.-Bl. f. wissenschaftliche Heilkunde, 1884.

[9]) Ziegler's Beiträge, Bd. 14, p. 33.

[10]) Virchow's Archiv, Bd. 135, S. 149.

Eine seltene Metastase bei einem Unterkieferkarzinom, die sich nur auf eine derartige versprengte Nebenniere beschränkte, beschrieb Berent[1]).

Auch die Entstehung von Karzinomen in rudimentär entwickelten Organen war geeignet, die Cohnheim'sche Theorie zu stützen.

So führte z. B. Kraske[2]), der ein eifriger Anhänger der Cohnheimschen Theorie war, die häufige Entstehung des Mastdarmkrebses auf Reste des auch beim Menschen zweifellos vorkommenden Schwanzdarmes zurück, die durch chronischen Reiz sich zu einem Karzinom entwickeln können.

Die Entwicklung eines Karzinoms aus der Luschka'schen Steißdrüse beobachtete Desfosses[3]) und aus angeborenen Steißzysten Tourneux und Herrmann[4]).

Bis jetzt haben wir hauptsächlich die Entstehung von Tumoren aus dem Urogenitaltraktus als Stütze für die Cohnheim'sche Theorie anführen können.

Es gibt aber noch eine ganze Gruppe von Tumoren, deren Entstehung auf embryonale Verhältnisse außerhalb der Urogenitalsphäre zurückgeführt werden muß, und als Beweis für die Wichtigkeit der Cohnheim'schen Theorie angeführt werden kann — das sind die sog.

branchiogenen[5]) Karzinome (vgl. auch Bd. II, S. 1062).

Rathke hatte im Jahre 1827 die Kiemenbögen und Spalten bei den Embryonen der Säugetiere und des Menschen entdeckt (Entwicklungsgeschichte der Säugetiere und des Menschen, Leipzig 1832), und kurz darauf hatte F. M. Ascherson[6]) die angeborenen Halsfisteln, die aus solchen Gängen sich hin und wieder bilden, beschrieben. Dann hatte Wilhelm Roser (1864)[7]) zuerst Zysten beschrieben, die von Kiemengangresten ihren Ausgangspunkt nehmen können.

B. v. Langenbeck[8]) war der erste Autor, der auf eigentümliche Halstumoren aufmerksam machte, die mit der Gefäßscheide fest verwachsen waren, und die sich weder aus dem Bindegewebe noch aus den Lymphdrüsen der Gefäßscheide entwickelt hatten. Derartige Tumoren bezeichnete Langenbeck als Dermoidzyten-Drüsensarkome und Epithelialkarzinome.

Am eingehendsten beschäftigte sich mit diesen Tumoren, besonders mit dem Karzinom, R. v. Volkmann[9]).

Auf Grund der Lokalisation im oberen Halsdreieck und des Mangels einer Beziehung zur äußeren Haut, zum Larynx und Pharynx, nahm Volkmann an, daß diese Geschwülste aus epithelialen Zellkeimen hervorgingen, die bei der Rückbildung der Kiemenspalte in der Tiefe der Gewebe sitzen geblieben wären. Er nannte sie daher „branchiogene Karzinome".

Die Beobachtungen v. Volkmann's wurden späterhin von einer Reihe von Autoren bestätigt, und die Literatur über diesen Gegenstand nahm bald einen ungeheuren Umfang an.

---

[1]) Zentr.-Bl. f. allg. Pathol., Bd. XIII, Heft 10.
[2]) Volkmann's Sammlung, N. F., Nr. 183/84, 1897.
[3]) Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie, 1881, S. 364.
[4]) Sur la persistance de vestiges coccygiens chez l'homme et sur le rôle de ces vestiges dans la production des tumeurs sacrococcygiens congénitales. Journ. de l'Anatomie usw., 1887, p. 498—529.
[5]) von τὸ βράγχος = Fischkieme.
[6]) De Fistulis colli congenitis. Habil.-Schrift. Berlin 1832.
[7]) Handb. der anat. Chirurgie. Tübingen 1854.
[8]) Archiv f. klin. Chirurgie, 1861, Bd. I, S. 1.
[9]) Das tiefe branchiogene Halscarcinom: Zentr.-Bl. f. Chirurgie, 1882, Nr. 4.

P. Bruns[1]) beschrieb Karzinome dieser Halsgegend als karzinomatös degenerierte Halszysten, die mit Plattenepithel ausgekleidet waren. Silcock[2]), Regnault[3]), Richard[4]), Treuburg[5]), Jawdzynsky[6]), v. Ammon[7]) u. a. bereicherten die Kasuistik.

Bald aber tauchten auch wieder Zweifel auf, ob es sich um echte Karzinome handle, und Gussenbauer[8]), der elf Fälle aus der Billroth'schen Klinik mitteilen konnte, glaubte diese Tumoren, die meistens aus den Lymphdrüsen, die der Scheide der Vena jugularis aufliegen, ihren Ursprung nahmen, als Angiosarkome auffassen zu müssen, während A. Gutmann[9]) diese Art Tumoren, die ihren Ausgangspunkt von einer versprengten Nebenschilddrüse nähmen, als Struma carcinomatosa bezeichnete.

In neuerer Zeit beschäftigten sich mit dieser Frage sehr eingehend vom anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus Kostanecki und Mielecki[10]); vom pathologisch-anatomischen und klinischen Gesichtspunkte aus Pstrokonski[11]), Giovanni Perez[12]), G. Brünelt[13]) und G. Joannowicz[14]) *).

Alle diese Autoren stimmen darin überein, daß es sich um primäre Karzinome handle, die auf versprengte Kiemengangepithelien zurückzuführen wären, ferner, daß sie nur bei Männern vorkämen!

Die branchiogenen Karzinome und die Art ihrer Entstehung können unzweifelhaft für die Cohnheim'sche Theorie als Stütze herangezogen werden.

Noch eine andere bösartige Geschwulstform, die ihren Ausgangspunkt von fötalen Elementen nimmt — nämlich das Chorionepitheliom — war geeignet, der Cohnheim'schen Theorie eine Stütze zu geben.

Die Natur dieser Geschwulst ist erst in neuerer Zeit genauer erforscht

[1]) Bruns' Beitr., Bd. I, 1884, p. 369. (Mitteilungen a. d. chirurgischen Klinik in Tübingen.)

[2]) Brit. med. J., 19. März 1887.

[3]) Archiv f. klin. Chir., Bd. 35, 1887, S. 50.

[4]) Beitr. zur klin. Chir., 1888, Bd. III, S. 165.

[5]) Wratsch, 1883, Nr. 3.

[6]) Gaz. Lek., 1888, Nr. 25.

[7]) I.-D. Erlangen 1891.

[8]) Beitr. zur Chirurgie (Festschrift für Billroth, 1892, S. 250).

[9]) I.-D. Berlin 4. August 1883 (aus der Bergmann'schen Klinik).

[10]) Die angeborenen Kiemenfisteln des Menschen; ihre anat. Bedeutung und ihr Verhältnis zu verwandten branchiogenen Mißbildungen. Virchow's Archiv, 1890, Bd. 120 p. 385 und Bd. 121, p. 247.

[11]) Medycyna, 1900, Nr. 30–33 (mit Literaturangaben).

[12]) Beitr. zur klin. Chir., Bd. 23, p. 595 (aus der Czerny'schen Klinik) (mit reichlicher Literaturangabe).

[13]) Über das branchiogene Carcinom (Volkmann's Sammlung, N. F., Nr. 360, 1903).

[14]) Über branchiogene Carcinome und auf embryonale Anlage zurückzuführende cystische Tumoren des Halses (Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 23, 1902).

*) In jüngster Zeit konnte H. E. Lorenz (Bruns' Beiträge, Bd. 85, 1913, S. 599) 55 Fälle aus der Literatur und 9 eigene Beobachtungen (Küttner's Klinik) mitteilen, und zwar werden zwei verschiedene Formen unterschieden: a) Karzinome der äußeren Haut mit Plattenepithelien und mehr oder minder reichlicher Verhornung und b) Karzinome vom Aussehen eines Karzinoms der Schleimhaut des Mundes oder Rachens mit Zylinderepithelien. Sitz dieser Tumoren unterhalb des M. sternocleido-mast. Wegen ihrer Beziehungen zur Gefäßscheide ist ihre Prognose sehr schlecht (vgl. auch Bd. IV, S. 668).

Vgl. auch: W. Schwanecke: Über das branchiogene Karzinom. I.-D. Würzburg 1916.

worden*). Man war sich anfangs nicht darüber einig, ob dieser Tumor von den mütterlichen oder fötalen Elementen seinen Ausgangspunkt nimmt. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, das Wesen des Chorionepithelioms genauer zu erörtern. Die Literatur über diese Geschwulst ist in neuerer Zeit ungeheuer angewachsen[1]). Uns kommt es nur darauf an, nachzuweisen, inwiefern das Chorionepitheliom mit embryonalen Elementen in Verbindung zu bringen ist.

Zuerst hatte Max Sänger[2]) diese Geschwulstform nach Aborten beobachtet. Er hielt diese Tumoren für Schwangerschaftsprodukte, ohne seinen Beobachtungen eine Wichtigkeit beizumessen.

Da Sänger der Ansicht war, daß der Tumor von den Deziduazellen ausgehe, so bezeichnete er die Geschwulst als Deciduoma malignum und reihte sie in die Gruppe der Sarkome ein, was die englischen Forscher auch heute noch tun.

Dann aber wiesen zuerst L. Fränkel[3]) und späterhin Marchand[4]) nach, daß dieser Tumor seinen Ausgangspunkt von den fötalen Elementen nehme.

Die jugendliche Chorionzotte besteht aus drei Gewebselementen[5]):

1. Der Kern enthält das fötale Schleimgewebe (spärliche, teils spindel-, teils sternförmige Zellen, deren Ausläufer ein Maschenwerk bilden, das die Muzinsubstanz enthält), außerdem eine fötale Vene, Arterie und Kapillare;
2. um diesen bindegewebigen Kern befindet sich eine einschichtige Lage von kubischen, teilweise etwas platt erscheinenden Zellen, mit hellen in der Mitte gelegenen Kernen (Langhans'sche[6]) Zellschicht);
3. eine gekörnte, teils dicker, teils dünner aufliegende Protoplasmaschicht mit unregelmäßig gelagerten Kernen, stark färbbar mit van Gieson's Färbeflüssigkeit. Es fehlt jede Zellbegrenzung, teilweise auch springen kolbige Ausbuchtungen in die intervillösen Räume hervor, ferner ist ein feiner Haarsaum beobachtet worden. Diesen Teil nannte man das Synzytium.

Die Langhans'sche Zellschicht ist nun als fötales Ektoderm allgemein anerkannt.

Über die Herkunft des Synzytiums jedoch waren die Ansichten geteilt.

Koßmann[7]) hielt das Synzytium und die von ihm ausgehenden

*) Vgl. über die weitere Entwicklung der Lehre vom Chorionepitheliom Bd. II, S. 327ff., 405 und 933.

[1]) Vgl. die historisch-kritische Übersicht über das Chorionepithelioma malignum von Max Münzner (Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, Bd. XIII, 1902, Nr. 6/7 mit Literaturangaben).

[2]) Zwei außergewöhnliche Fälle von Abortus (Gesellsch. f. Geburtshilfe in Leipzig 16. Juli 1888 und: Zentr.-Bl. f. Gynäkologie, 1889, S. 132).

[3]) Archiv f. Gynäkol., Bd. 48, S. 80; Bd. 49, S. 481; Bd. 55, Heft 2 und Brit. med. Journ. 21. Okt. 1899.

[4]) Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. I, S. 419 (mit vielen Literaturangaben). Ztschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 32, S. 405 und Bd. 39, Heft 2, Berliner klinische Wochenschr., 1898, Nr. 11 und 31, Münchener med. Wochenschr. 1901, S. 1303.

[5]) Vgl. Oscar Polano: Über die Entwicklung und den jetzigen Stand der Lehre von der Blasenmole und dem sog. malignen Deciduom (Volkmann's Samml. klin. Vorträge, 1902, Nr. 329).

[6]) Beitr. zur Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 5, Heft 1.

[7]) Monatshefte f. Geburtshilfe, 1895. H. 2. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 33, S. 376; Bd. 39, Heft 3.

Geschwülste für maternen Ursprungs. Er nannte deshalb diese Geschwülste „synzytiale Uteruskarzinome".

Als ein Endothel betrachtete Hermann W. Freund[1]) dieses Element, während Johannsen[2]), der seine Untersuchungen an einem 3 Wochen alten Ei anstellte, der Ansicht war, daß die Zellensäulen und das Synzytium mütterlichen Ursprungs wären. Er nannte deshalb diese Geschwülste „Sarcoma deciduocellulare", weil sie sich aus den Bindegewebszellen, und nicht aus dem Oberflächenepithel entwickeln.

Gottschalk[3]) bezeichnete diese Geschwülste als Chorionzottensarkome und Veit[4]) als präexistente Uterussarkome.

Klarheit in diese verworrenen Ansichten brachten erst die eingehenden Untersuchungen von Hubert Peters[5]), der den Nachweis erbrachte, daß das Synzytium fötaler Herkunft wäre.

Ludwig Fränkel[6]) fand nun durch vergleichende, anatomische Untersuchungen, daß die malignen Tumoren der Plazentarstelle des Menschen von dem äußeren Überzug der Chorionzotten stammen.

Je höher organisiert das Individuum ist, desto mehr schwindet, nach Fränkel, das mütterliche Epithel.

Das Chorionepithel wuchert in das mütterliche, epithelberaubte Bindegewebe hinein.

Der Ausgangspunkt dieser, als „malignes Deziduom" bezeichneten Geschwulst, ist also, nach Fränkel, das Chorionepithel[7]).

Kurze Zeit darauf bestätigte auch Marchand[8]), daß die von ihm als Chorionepitheliome bezeichneten Neubildungen von dem Synzytium und der Langhans'schen Zellschicht ihren Ausgangspunkt nehmen, daß sie also von fötalen Elementen ihre Entwicklung nehmen.

Die Chorionepitheliome werden zu den Karzinomen gerechnet, sind aber keine organoiden Geschwülste wegen des Mangels an einem gefäßführenden, bindegewebigen Stroma.

Ueber ihre Beziehungen zu der Blasenmole verweisen wir auf die einschlägige Literatur.

Marchand unterschied noch eine typische und atypische Form dieser Geschwulstform. Bei der ersteren Form ist der Typus der Zellen erhalten, die Abkömmlinge des Synzytiums von der Langhans'schen Zellschicht also zu unterscheiden, bei der zweiten Form sind diese Differenzierungen nicht mehr vorhanden[9]).

Auch v. Hansemann[10]) schließt sich der Ansicht Fränkel's und Marchand's an, daß das Chorionepitheliom einen Tumor aus embryo-

---

[1]) Zentr.-Bl. f. Gynäkol., 1898, S. 683.

[2]) Monatsschrift f. Geburtshilfe und Gynäkol., 1897, p. 291.

[3]) Archiv f. Gynäkol., Bd. 46, S. 1; Bd. 51, S. 56.

[4]) Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 44, Heft 3.

[5]) Über die Einbettung des menschlichen Eies. Leipzig-Wien 1899.

[6]) l. c. S. 355.

[7]) Vgl. auch Scherer (Zwei Fälle von malignem Deciduom. I.-D. Heidelberg 1898).

[8]) l. c. S. 355.

[9]) Vgl. auch Apfelstedt und Aschoff (Über bösartige Tumoren der Chorionzotten: Archiv f. Gynäkol., Bd. 50).

[10]) Die mikroskop. Diagnose der bösartigen Geschwülste, 2. Aufl., 1902, S. 89ff. Vgl. auch J. Anders: Zur klinischen Bedeutung der chorioepithelialen Neubildungen (Münchener med. Wochenschr., Bd. 46, Nr. 5); Julius Neumann (Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkol., 1897, p. 157); Schlagenhaufer (Chorionepitheliom und traubenmolenartige Wucherungen im Teratomen: Wiener klin. Wochenschr. 1902, 23).

nalem Gewebe (von der Langhans'schen Zellschicht ausgehend) darstelle.

Bisher ist zurzeit wohl diese Anschauung nicht widerlegt worden. Das Chorionepitheliom müßte auch noch in einer anderen Hinsicht der Ausgangspunkt weiterer Krebsforschung werden, da hier die Zeit, wo die Erkrankung begann, annähernd bekannt ist (letzte Schwangerschaft!)*).

Eng zusammen hängt mit diesen embryonalen Verhältnissen, die in ätiologische Beziehung zum Krebs gebracht werden, die Lehre von der

Heredität,

die auch Cohnheim selbst, allerdings nur als mittelbaren Beweis für seine Theorie anführt (vgl. S. 338 und 344). Cohnheim ist nicht in der Lage zu erklären, inwiefern die Heredität bei der Krebsätiologie eine Rolle spielt; er sah sich genötigt, auf die sog. Prädisposition zurückzugreifen.

Nun, diese Frage hat die Forscher von jeher beschäftigt. Viele waren Anhänger der Hereditätslehre, andererseits aber leugneten hervorragende Forscher, daß der Krebs vererbbar wäre. Wir wollen nun an dieser Stelle nur die allgemeinen Tatsachen und die Beispiele anführen, die für die Vererblichkeit des Krebses zu sprechen scheinen.

Wir werden noch an einer anderen Stelle Gelegenheit haben, auf diese Frage zurückzukommen**).

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung wiederholt diese Frage berührt. Schon viele ältere Forscher hielten den Krebs für eine hereditäre Krankheit (vgl. S. 73, 105, 113, 315), die in dieser Beziehung der Lues und Phthisis gleicht.

Zwei Momente waren für diese Anschauung zunächst maßgebend — das Vorkommen von sog. Krebsfamilien und späterhin die Ergebnisse der Statistik.

Diese Faktoren beruhen auf grober Empirie. Aber, was sich denn eigentlich vererbt, die Krankheit selber oder die Anlage, darüber konnten die Forscher zunächst keine Rechenschaft geben.

Wohl versuchten ältere Autoren diesen Punkt aufzuklären, aber bei dem damaligen Stande der biologischen Wissenschaft mußten sie sich mit allgemeinen Betrachtungen begnügen. So sagten z. B. Breschet und Ferrus (1822)[1]: Es gibt „un germe un virus cancéreux héréditaire", aber bei jedem entwickelt es sich nicht. Récamier[2]) hinwiederum glaubte, daß die äußere Aehnlichkeit mit den kranken Vorfahren die Gefahr einer Heredität in sich schließe.

Die Tatsache, daß in manchen Familien der Krebs außerordentlich häufig auftritt, ist nicht zu leugnen, und schon viele ältere Beobachter, wie z. B. Bayle[3]), Meißner[4]), v. Walther[5]) u. a. haben derartige Beobachtungen veröffentlicht.

*) Wir verweisen auf unsere Ausführungen im Bd. II, S. 327ff. Bei einer Neubearbeitung dieses Bandes werden wir noch auf die jüngsten Forschungen zurückkommen.

**) Vgl. Bd. II, S. 95ff.; Bd. III_1, S. 15.

[1]) l. c. S. 99.

[2]) l. c. S. 105.

[3]) Traité des Maladies cancéreuses 1833. Vgl. auch S. 95.

[4]) Neueste Ansichten und Erfahrungen über Frauenzimmerkrankheiten. Leipzig 1842, S. 974.

[5]) l. c. S. 114.

Einen außerordentlich genau aufgezeichneten Stammbaum einer Krebsfamilie, die selbst drei berühmte Mediziner zu ihren Mitgliedern zählte, durch drei Generationen hindurch, haben Broca[1]) und sein Schwiegervater Lugol veröffentlicht (vgl. S. 359!).

In der Tat ist diese Familiengeschichte ein außerordentlich beweiskräftiges Beispiel für die hereditäre Übertragbarkeit des Krebses. Nicht weniger als 16 Todesfälle an Krebs waren in dieser Familie in dem Zeitraum von 1788—1856 zu verzeichnen.

Broca war der Ansicht, daß nicht immer dieselbe Tumorart sich vererbe, sondern: „Les maladies peuvent se transformer en se transmittant par voie d'hérédité“ (S. 162). Also, ein Karzinom der Mutter kann bei der Tochter z. B. als Enchondrom wieder erscheinen, und Broca führt selbst einen Fall an, wo der Vater an Magenkrebs und die Tochter an einem Osteosarkom des Radius erkrankt war (S. 164). Auch Paget[2]) beschrieb derartige Fälle. Durch zwei Generationen hindurch hat eine Menge anderer Autoren Krebsfamilien geschildert, so z. B. J. Z. Laurence[3]), der bei einer Frau und deren drei Töchtern Mammakarzinome beobachtet hatte. Auch John C. Warren[4]) beobachtete folgende Krebsfamilie:

Großvater † an Lippenkrebs
|
2 Töchter † an Brustkrebs, Sohn † an Brustkrebs
| |
Tochter † an Brustkrebs Tochter † an Brustkrebs.

Bekannt ist auch, daß in der Familie Napoleons I. der Krebs erblich war (der Vater Napoleons und dessen Schwester starben an Magenkrebs, und Napoleon selbst wurde durch ein Karzinom des Pylorus und der kleinen Kurvatur dahingerafft (Reichmann)[5]).

Nun sind ja allerdings die Diagnosen in der vormikroskopischen Zeit als nicht ganz einwandfrei zu bezeichnen; derselbe Vorwurf trifft auch die Statistik; allein auch späterhin ist durch sorgfältige, mikroskopische Untersuchungen der Tumoren die Erblichkeit des Krebses in manchen Familien unzweifelhaft festgestellt worden.

Außer vielen kasuistischen und statistischen Mitteilungen von W. Morrant[6]), W. Roger Williams[7]), Snow[8]), Karg[9]), Smith[10]), Lassar[11]), E. Holländer[12]) u. a. ist als die beste Arbeit über diese Frage

[1]) l. c. S. 163 (p. 151).

[2]) Lectures on Tumours. London 1843, p. 187 und 460. [3]) l. c. S. 133.

[4]) John Collins Warren (1778—1856), Professor der Chirurgie in Boston, berühmter Chirurg, auf den wir späterhin noch oft zurückkommen werden: Praktische Bemerkungen über die Diagnose und Kur der Geschwülste. Ergebnisse einer 40jährigen Erfahrung. A. d. Englischen übersetzt von H. Breßler, Berlin 1829, 8°, 364 S.

[5]) Prager med. Wochenschr., 1896, Nr. 43/44. Vgl. auch die Untersuchungen über diese Frage von Erwin Frank (Die medizinische Woche, 1904, Nr. 14—16).

[6]) St. Bartholom. Hosp., Rep. 11, p. 129.

[7]) Brit. med. Journal 31. Mai 1884, unter 132 Fällen im Middlesex Hospital konnte Williams bei 34 Uteruskrebsen = 23,7%, bei 41 Brustkrebsen = 24,3% und bei 28 Zungenkrebsen = 3,5% die Heredität konstatieren. Vgl. auch dessen Werk: The Natural History of Cancer. London 1908, p. 356.

[8]) Brit. med. Journ. 10. Okt. 1885.

[9]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.

[10]) Med. Record. 25. Febr. 1899.

[11]) Berliner med. Ges. 4. Juli 1900. Vgl. auch: Earle (Med. chir. Transact. XII, p. 305. Großvater, Vater und zwei Söhne). Hawkins (Med. Gaz. XXI, p. 842. Vater und Sohn). Heurteaux (Du Cancroide en général. Thèse Paris 1860 — 11 Fälle von Erblichkeit).

[12]) Deutsche med. Wochenschr., 1901, 30 (19 Fälle in einer Familie).

I. Generation. Madame Z. † 1788 an Mammakrebs (60 J. alt)

4 Töchter

II. Generation. **A** † Leberkrebs 1820 (62 J.)

III. Generation = 3 Töchter unverheiratet, lebten zu Broca's Zeiten noch (68 resp. 72 resp. 78 J. alt)

II. Generation. **B** † Leberkrebs 1805 (43 J. alt)

III. Generation: 5 Töchter und 2 Söhne

1. Sohn † 28 J. alt — kein Krebs
2. Sohn † 64 J. alt Magenkrebs
1. Tochter † Brustkrebs
2. Tochter † Brustkrebs
3. Tochter † Brustkrebs
4. Tochter † Leberkrebs
5. Tochter † 68 J. — kein Krebs

(Durchschnitt 45 J., alle kinderlos gewesen)

II. Generation. **C** † Brustkrebs 1814 (51 J.)

III. Generation: 5 Töchter und 2 Söhne

1. Sohn † als Soldat — keine Kinder
2. Sohn 72 J. gesund — 2 Kinder

   Sohn † Paraplegie; Tochter 24 J. alt. gesund

1. Tochter † Brustkrebs 34 J. alt

   2 Söhne und 3 Töchter
   - a) 1. Sohn 58 J. gesund (3 gesunde Söhne)
   - b) 2. Sohn † als Soldat
   - c) 1. Tochter † im Wochenbett
   - d) 2. Tochter † Brustkrebs (49 J.) (2 gesunde Töchter)
   - e) 3. Tochter † Phthisis (41 J.)

2. Tochter † 1822 Brustkrebs (40 J.) (1 Sohn gesund)
3. Tochter † 1837 Uteruskrebs (47 J.) (nicht verheiratet)
4. Tochter † 1848 Brustkrebs (55 J.) (2 Söhne gesund)
5. Tochter † 1856 Leberkrebs (66 J.) (nicht verheiratet)

II. Generation. **D** † Brustkrebs (1827) (54 J.)

III. Generation: 1 Sohn, lebte noch zu Broca's Zeiten und war gesund.

die von Butlin[1]) bearbeitete Sammelforschung anzusehen, deren Material von Familienvätern beschafft worden war.

Aus dieser sorgfältig zusammengestellten Arbeit ergab sich, daß ein Hereditätsverhältnis von 1 : 3 vorlag. Zu demselben Ergebnis war auch Paget[2]) gelangt. Unter 210 Fällen von Krebs konnte Butlin 68mal häufiges Vorkommen in derselben Familie konstatieren. Diese 68 Patienten hatten 99 karzinomatöse Verwandte, besonders unter den Frauen. Besaß der Patient mehrere krebskranke Familienmitglieder, so beschränkte sich die Vererbung fast ausnahmslos auf eine Seite (väterliche oder mütterliche Verwandte!).

Andere Forscher, welche auf Grund eines größeren Zahlenmaterials dieser Frage näher traten, behaupteten, daß die Heredität keine große Rolle in der Krebspathologie spiele.

Sibley[3]) (aus dem Middlesexhospital) berechnete den Prozentsatz auf 8¾%; Cripps und W. Harrison[4]) bezeichneten die Wahrscheinlichkeit, daß Krebskranke wieder krebskranke Nachkommen erzeugen, wie 1:28. Auch Velpeau[5]) erkannte zwar die Heredität des Krebses an, glaubte aber, daß nur bei einem Drittel der Patienten die Vererbung in Betracht käme, während Charles H. Moore[6]) eine Erblichkeit von nur 3% annahm.

Von den bedeutenderen Krebsforschern sprach sich eigentlich nur Cruveilhier[7]) gegen die Vererbbarkeit des Krebses aus, allerdings ganz ausschließen wollte er diesen Vorgang nicht, rechnete ihn aber immerhin zu den selteneren Ereignissen.

Thiersch[8]) hingegen war kein Gegner dieser Theorie, da ja besonders Eigentümlichkeiten der Haut (Haare, Muttermäler, Psoriasis, Xeroderma usw.) sich zu vererben pflegen, also besonders Epithelerkrankungen.

Was wird nun eigentlich vererbt und wie stellt man sich die Übertragung des Krebses auf dem Wege der Heredität vor?

Paget[9]), Shattock und Ballance[10]) glauben an eine Vererbung der Krebsdiathese (vgl. S. 310). Dabei wollen diese Forscher eine Art Atavismus beobachtet haben, indem oft eine Generation übersprungen wird, wenn die Krankheit sich erschöpft hat*).

[1]) Brit. med. Journ. 26. Februar 1887 (Reports of the collective investigation Committee of the British Med. Association).

[2]) l. c. S. 358 und: Med. Times and Gaz. 22./8. 1857 (unter 411 Fällen in 23,6%).

[3]) Med. chir. Transact., 1859.

[4]) St. Bartholom. Hosp., Rep. XIV, p. 287. (Vgl. auch McAldowie Alexander: Brit. med. Journ. 11. Jan. 1879.)

[5]) l. c. S. 143 (p. 538).

[6]) Brit. med. Journ., 21./4. und 26./8. 1865.

[7]) Vgl. S. 107.

[8]) l. c. S. 222.

[9]) l. c. S. 358 und: Brit. med. Journ., Nov. 1887.

[10]) Transact. of med. Soc., Bd. 38, 1888. Brit. med. Journ., 1890, Vol. 1. p. 563; 1891, p. 565. Medical Press and Circular, 111, p. 249. London 1891. Internat. Congr. f. Hygiene, 1891.

*) Wir verweisen in bezug auf die Lehre von der Vererbbarkeit des Krebses auf unsere Ausführungen im Bd. II, S. 95ff., und Bd. III$_1$, S. 15. Bei einer Neubearbeitung werden wir noch die jüngsten Forschungen über dieses Problem nachtragen.

Wir wollen an dieser Stelle nur erwähnen, daß auch in neuerer Zeit durch sorgfältige Untersuchungen derartige Krebsfamilien festgestellt worden sind, u. a. von Hochenegg (Med. Klinik, 1916, Nr. 18); C. C. Little (Eugenics, Genetics and the Family 1923) und in jüngster Zeit von Bernhard Samter (Arch. f. Gynäkologie, Bd. 122/1924, S. 679 — 3 Stammtafeln!).

Samter kommt zu dem Ergebnis:

1. Für Deutschland ist das Vorkommen von Krebsgeschlechtern nachgewiesen.

Auch Cohnheim hatte in Ermangelung anderer Beweise, wie wir gesehen haben, sich auf die sog. „Prädisposition" stützen müssen.

Wir haben schon vorhin (S. 308ff.) auseinandergesetzt, wie labil die Begriffe, Diathese und Disposition sind, und wie jeder Forscher unter dieser Bezeichnung etwas anderes verstand. Haben wir es nun bei der Krebskrankheit zu tun:

1. Mit der Vererbung einer erworbenen Anomalie, oder
2. mit einer vererbten Disposition, oder
3. mit einer erblichen Anlage schon ab ovo, oder
4. mit der direkten Übertragung des Krankheitskeims?

Es ist nicht unsere Aufgabe, an dieser Stelle die ganze Frage der Vererbungstheorie aufzurollen, unsere Betrachtungen begrenzen wir nur auf die Erörterung des Zusammenhangs zwischen der Cohnheim'schen Lehre und dem Modus der Vererbung.

Extrauterin erworbene Anomalien können nun nicht vererbt werden (Ziegler)[1].

Nach His[2]) liegt der gesamte Inhalt erblicher Übertragung in der Wachstumserregung des befruchteten Eies, die Erregung zum formerzeugenden Wachstum wird übertragen.

Dieser Modus der Vererbung würde die Cohnheim'sche Theorie stützen.

Eine direkte Übertragung von Krebskeimen durch das Sperma, wie sie bei der Tuberkulose C. Benda[3]) experimentell bei Tieren erzeugt hat, konnte allerdings bisher, da wir ja das eigentliche Krebsvirus noch nicht kennen, nicht nachgewiesen werden.

Alberts[4]) glaubte, daß die Erblichkeit der Karzinose in einer erblich erhöhten Vitalität des Epitheliums bestehe, die vielleicht gepaart ist mit einer ursprünglichen schwächeren Anlage des Mesoderms. Gelegentliche Vererbung kommt, nach Alberts, bei allen Geschwülsten vor, wenn aber eine gutartige Geschwulst sich vererbt, so findet sie sich bei dem Abkömmling in demselben Gewebe wieder, wenn auch an verschiedenen Stellen des Körpers. Die vererbten Karzinome aber haben eine starke Neigung in demselben Körperteil aufzutreten, so etwa in der Hälfte der Fälle in der Mamma.

Auch die Hereditätslehre lieferte nur indirekte Beweise für die Richtigkeit der Theorie Cohnheim's.

Wir haben schon oben gesehen, in welcher Weise Cohnheim seine Theorie der Thiersch-Waldeyer'schen Epitheltheorie anzupassen versuchte.

Auch die Keimblattfrage, auf deren Basis ja Waldeyer's Theorie beruhte, mußte nun in Betracht gezogen werden.

---

2. Die Krebsdisposition verhält sich ihrem Erbgange nach nicht wie ein rezessives Merkmal.
3. Innerhalb der bisher genealogisch untersuchten Krebsstämme besteht ein bedeutendes Überwiegen der Krebsfälle beim weiblichen Geschlecht.

[1]) Können erworbene, pathologische Eigenschaften vererbt werden? Jena 1886. p. 10. Vgl. auch meinen Aufsatz: Zur Lehre vom Versehen der Schwangeren nebst Bemerkungen über Hyperdactylie (Deutsche Medizinalzeitung, 1894, Nr. 50/51).

[2]) Unsere Körperform. Leipzig 1874.

[3]) Berliner med. Gesellschaft. 14. April 1886.

[4]) Das Carcinom in historischer und experimentell pathologischer Beziehung. Jena 1887, S. 53. (An dieser Stelle führt auch Alberts einige Fälle von Erblichkeit eines Epithelioma penis an.)

Cohnheim selbst hat diese Frage nicht weiter berührt. Allgemein nahm man zu der Zeit, als Cohnheim seine Theorie veröffentlichte, an, daß es keine einfachen, histologischen Primitivorgane gäbe, daß vielmehr wahrscheinlich alle Keimblätter die Fähigkeit besäßen, alle Gewebe zu erzeugen. Es kann aber, sagt Kölliker[1]), nicht auffallen, wenn das spätere mittlere Keimblatt z. B. auch die Epithelien der Urnieren und der Geschlechtsorgane erzeugt (vgl. auch S. 291 und 302).

Auch im erwachsenen Organismus können, nach Kölliker. Zellen mit embryonalem Charakter vorkommen.

Als solche betrachtet Kölliker: 1. Alle tieferen Zellen der geschichteten Epithelien und des Horngewebes, wie z. B. die Zellen des Haarknopfes, das Linsenkapselepithel und die tiefsten Zellen des Rete Malpighi. 2. Die Osteo-Odontoblasten. 3. Viele Knorpelzellen. 4. Die Elemente aller Drüsen, die Zellen bilden. 5. Die lymphoiden Zellen. 6. Gewisse Bindesubstanzzellen. 7. Die Keimzellen (Eizellen und Samenfädenbildungszellen).

Moritz Nußbaum[2]) erklärte dagegen die Entstehung verschiedenartiger Gewebsformationen aus einem Keimblatt durch eine in dieser morphologischen Einheit vollzogenen Zusammenlagerung verschiedenartiger Zellen. Auch noch später kommen, nach Nußbaum, derartige Verlagerungen vor, wie die Entstehungsgeschichte des Auges beweist. Die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen z. B. im Bereich des mittleren Keimblatts erklärt Nußbaum durch die dorthin gerichtete Einwanderung der Geschlechtszellen, welche auf diese Weise in eine geschützte Körperhöhle deponiert werden.

Die Nußbaum'sche Keimblattheorie steht also der Cohnheim'schen Theorie nicht entgegen.

Viel wichtigere Beweise für Cohnheim's Hypothese bildet aber der direkte Nachweis von fötalen Inklusionen und den aus diesen sich entwickelnden Geschwülsten.

Einzelne derartige Beobachtungen aus früherer Zeit haben wir schon oben (S. 335) angeführt, auch Cohnheim selbst hatte ja den Befund eines quergestreiften Muskelsarkoms in den Nieren eines Kindes als Ausgangspunkt seiner Theorie benutzt.

Cohnheim standen keine weiteren Befunde seinerzeit zur Verfügung, die er zur Stütze seiner Theorie hätte verwerten können. Spätere Beobachter jedoch bestätigten die Cohnheim'sche Ansicht. Normale Epithelien an einem ungehörigen Orte wurden z. B. von Lebedow[3]) gefunden.

An der Trachealbifurkation bei normalem Ösophagus fand Lebedow unter 25 Fällen 5 mal Epithelanomalien, isolierte Epithelinseln usw., die er als Cohnheim'sche versprengte Keime deutete.

Malassez[4]) hat in der Kinnlade verirrte Epithelinseln gefunden.

Eine abnorme Epithelbildung im kindlichen Uterus beobachteten Robert Meyer[5]) und Erwin Höhl[6]). Letzterer konnte stellenweise zwei verschiedenartig übereinander gelagerte Epithelarten (Platten- und

[1]) Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere, II. Aufl., p. 390.

[2]) Zur Differenzierung des Geschlechts im Tierreich (Archiv f. mikroskop. Anatomie, 1880, Bd. 18, S. 1—121, und: Erinnerungen usw., S. 358.

[3]) Über atypische Verteilung des Epithels im Zusammenhang mit der Lehre von der Entstehung des Carcinoms. I.-D. Berlin 1889. (Zitiert bei Lukjanow: Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. Leipzig 1891.)

[4]) Sur le rôle des débris épithéliaux paradentaires (Archiv. de Physiol., 1885, p. 309).

[5]) Über epitheliale Gebilde im Myometrium des fötalen und kindlichen Uterus einschließlich des Gärtner'schen Ganges. Berlin 1899 (154 S. als Dissert.).

[6]) Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, 1901, Bd. 13, S. 61.

Zylinderepithel) in einem kindlichen Uterus beobachten. Die Ursache dieser Epithelanomalie sieht Höhl in einer vielleicht unregelmäßigen Epithelneubildung bei der Verschmelzung des oberen Teils der Müller'schen Gänge.

Den positiven Beweis von dem Vorkommen verirrter, ektodermer Keime in der Kutis lieferte jedoch Ch. Audry (Toulouse)[1].

Die Nävi wurden, wie wir vorhin erörtert haben (S. 350), als besonders beweiskräftig für die Cohnheim'sche Theorie, hauptsächlich von Unna angeführt und einer genaueren Untersuchung unterzogen.

Audry fand nun, daß aus einem gelben Hautstückchen bei einem an Seborrhöe leidenden Mädchen unter der Haut sich ein Fetzen entwickelte, der zur eigentlichen Haut spitzwinklig stand. Die Papillarschicht war der Papillarschicht der Epidermis zugekehrt, seine desquamierende Hornschicht blickte auf das Gewebe der Kutis.

Der in der Tiefe liegende, freie Teil des Fetzens bestand aus verstümmelten Epithelien, die an das Bindegewebe heranreichten. Von einer Verletzung war keine Spur vorhanden.

Dieses Ektodermläppchen erklärte Audry für einen Cohnheim'schen embryonalen Keim, hervorgegangen aus dem normalen Wachstum einer embryonalen, intradermalen Einstülpung!

Diese Beobachtung eines so hervorragenden Dermatologen und Histologen war durchaus geeignet, der Cohnheim'schen Theorie eine feste Stütze zu geben.

Daß aus solchen embryonalen, intradermalen Einstülpungen, die die Grundlage der Nävi bilden, sich Karzinome entwickeln können, haben viele Beobachter, u. a. auch Unna (vgl. S. 350), konstatieren können[2].

Auf solche versprengte Epithelkeime sind auch die auf und in Myomen beobachteten Karzinome zurückzuführen.

Die erste derartige genauere Beobachtung rührt von Buhl[3]) her. Dann teilten Ruge und Veit[4]), Leopold[5]) und Ehrendorfer[6]) weitere Fälle mit. In dem letzteren Falle bedeckte das Karzinom das gestielte, submuköse Zervikalmyom kappenförmig, die in die Tiefe dringenden Zapfen gingen überall von dem oberflächlichen Belag aus.

Schon Klob hatte im Jahre 1864, wie wir gesehen haben (S. 336), eine Karzinomentwicklung mitten in einem Myom beschrieben, doch wurde diese Beobachtung von Gusserow, weil sie ungenau geschildert war, als nicht ganz einwandfrei hingestellt. Die Mitteilungen der oben genannten Autoren lassen nun gar keinen Zweifel zu, daß sich Karzinome in Myomen entwickeln können (vgl. auch Bd. II, S. 269ff.) Die Entwicklung an solchen Stellen, die in der Regel kein Epithel führen, kann nur auf derartige embryonale Epithelversprengung zurückgeführt werden.

Auch Babes[7]) und Glaser[8]) berichteten über Karzinome, die in

[1]) Über das wirkliche Vorhandensein Cohnheim'scher embryonaler Keime (Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1901, Bd. 33, S. 18. (In Schmidt's Jahrbüchern, Bd. 271, S. 288 ist irrtümlicherweise Bd. 28 angegeben!)

[2]) In neuerer Zeit beobachtete K. Baas (Archiv f. Ophthalmol., Bd. 57, 1904, S. 573) ein kirschgroßes Adenokarzinom der Orbita in einem abgesprengten Tränendrüsenläppchen.

[3]) Mitteilungen aus dem pathol. Institut. München 1878, p. 296.

[4]) Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäk., 1887, Bd. 6, p. 300.

[5]) Archiv f. Gynäkol., Bd. 38, 1890, p. 15.

[6]) Zentr.-Bl. f. Gynäkol., Bd. 16, 1892, Nr. 27.

[7]) Vgl. Referat im Zentr.-Bl. f. Chirurgie, 1882, Nr. 11, p. 212.

[8]) Virchow's Archiv, Bd. 25, p. 422.

Myomen, unabhängig von der Schleimhaut, sich entwickelt hatten, ebenso Mundt[1]), Hegar[2]) u. a.

Die Entwicklung eines Karzinoms aus zurückgebliebenen, epithelialen Zellen eines Adenoms beschrieb Pfannenstiel[3]).

Daß auch in anderen Tumoren sich Karzinome entwickeln können, ist vielfach beobachtet worden. Besonders häufig wurde dieses Vorkommen in Dermoidzysten festgestellt, die ja selbst ihre Enstehung embryonalen Abschnürungen verdanken, während die Atherome, wie schon Cohnheim (vgl. S. 336), und vor ihm Julius Vogel[4]) und August Förster[5]) dargelegt haben, als Retentionszysten anzusehen sind.

In solchen Dermoidzysten sind nun Epitheliome beobachtet worden, besonders von P. Linser[6]), Franke[7]), Weichselbaum[8]), Lücke[9]), H. Wolff[10]), Mertens[11]) u. a. Auch ältere Forscher, wie Chassaignac[12]) und Rougst[13]), teilten schon ähnliche Beobachtungen mit.

Die neueren Forscher sind sich darüber einig, daß diese Karzinome nur aus embryonal verlagerten Epithelkeimen entstehen können.

Dabei wurde besonders von Kaufmann[14]) hervorgehoben, daß diese verlagerten, embryonalen Epithelzellen nur in zystischer Anordnung längere Zeit isoliert im Bindegewebe existieren können.

Auf fötale Inklusionen wird auch die Malignität der soliden Embryome zurückgeführt. Derartige Beobachtungen teilten z. B. Ph. Jung[15]), Marchand und Bonnet[16]), und Sänger[17]) mit (vgl. auch die ältere Mitteilung von Geller (S. 336).

Auch die primären Epithelkrebse an Organen, die nur ein Endothel führen — ein Problem, das, wie wir bei der Endotheliomfrage gesehen haben, zu lebhaften Erörterungen geführt hatte (vgl. S. 287ff.) —, ist nach Ansicht der Anhänger von Cohnheim's Theorie nur auf embryonal verlagerte Epithelien zurückzuführen.

Derartige Mitteilungen machten z. B. G. Guiccardi[18]) und Hinsberg[19]). Auf diese Weise suchte man auch die Krebsbefunde zu erklären, wo die Epithelien von denen des Ausgangspunktes verschieden waren. So fand man z. B. Plattenepithelkrebse der Trachea an der Bifurkation (Reiche[20]), Siegert[21]), Ernst[22])) u. a. (vgl. auch über Plattenepithelkrebs der Hypophysis, Bd. II, S. 1080).

[1]) Arbeiten aus dem Gebiete der pathol. Anat. und Bakteriologie III, 1901, p. 264.
[2]) Beitr. zur Geburtshilfe und Gynäkologie, 1901, p. 303.
[3]) Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkol., Bd. 28, H. 2.
[4]) Pathol. Anatomie, 1845.
[5]) Handbuch der allgem. spec. pathol. Anatomie, 1865.
[6]) Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 26, p. 595 und Bd. 31, S. 550.
[7]) Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 34 (Zusammenstellung einzelner Fälle)
[8]) Wiener med. Wochenschr., 1873.
[9]) Pitha-Billroth'sches Handbuch, II.
[10]) Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 62, 1900.
[11]) Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 31, S. 516.
[12]) Union méd., 1850.
[13]) Gaz. méd. de Paris, 1850.
[14]) Virchow's Archiv, Bd. 97.
[15]) Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie, 1901, Bd. 14, p. 646.
[16]) ibidem, Bd. 14, Heft. 2.
[17]) Handbuch der Adnexerkrankungen (von A. Martin, Bd. II, S. 679).
[18]) Clin. med. ital., Bd. 38, Nr. 11, 1898 (es handelte sich um ein gallertiges Karzinom).
[19]) Zeitschr. für Chirurgie, Bd. 51.
[20]) Zentr.-Bl. f. pathol. Anatomie, 1893.
[21]) Virchow's Archiv, Bd. 129.
[22]) Ziegler's Beiträge, Bd. 20.

Besonders interessant jedoch waren die Befunde von Flimmerepithel in einem Magenkarzinom und von Zylinderzellen bei einem Gallertkrebs der Speiseröhre (die sonst nur geschichtetes Pflasterepithel führt).

Flimmerepithelien in einem Adenokarzinom der Leber beschrieb Sokoleff[1]), während F. Külbs[2]) die erste Beobachtung von einem Magenkarzinom mit Flimmerepithelien mitteilte. Es handelt sich nun hierbei, nach Külbs, nicht um eine Zellenmetaplasie[3]), sondern um ein Fortbestehen embryonaler Zellen; denn im embryonalen Stadium findet man oft bis zum sechsten Fötalmonat Flimmerepithel im Magen (E. Neumann)[4]). Bei Reptilien und bei der Katze findet man sogar auch im ausgewachsenen Zustande Flimmerepithel im Magen. Es ist nun nicht ausgeschlossen, daß derartige Flimmerepithelien sich nicht zu Zylinderepithel umbilden, sondern liegen bleiben und nachher zur Entstehung von Tumoren Veranlassung geben.

Über ein Carcinoma cylindrocellulare gelatinos. oesophagi berichteten Eberth[5]) und Franke[6]). In diesem Falle handelte es sich nach Ansicht der Autoren nicht um zurückgebliebenes oder nicht umgebildetes, fötales Epithel, sondern um eine Versprengung von Magenepithel!

Daß aus Resten embryonaler Organkeime, die sich nicht in normaler Weise zu dem bestimmten Organ entwickelt haben, Tumoren, besonders Zysten, entstehen können, ist durch zahlreiche Beobachtungen konstatiert worden.

So bilden sich besonders aus unverwendet gebliebenen Zahnkeimen (Débris épithéliaux paradentaires Malassez's) Zysten (vgl. S. 362). Derartige Beobachtungen teilten Kruse[7]), Prym[8]), E. Bennecke[9]), P. Reclus[10]), E. Becker[11]) mit. Ein enzystiertes Epithelialkarzinom aus den epithelartigen Fortsätzen liegen gebliebener Zahnkeime beobachtete Allgayer[12]).

Ebenso wurden auch Zystenbildungen aus Urnierenresten beobachtet.

Sehr ausführlich beschrieb einen derartigen Tumor an einem Ovarium, das bei einer 24jährigen 0para durch Laparotomie entfernt worden war, O. v. Franqué[13]). Es wurden bei diesem Präparat in allen Schichten des Eierstockes Urnierenreste, in Gestalt epithelialer Schläuche und verschieden großer Zystchen nachgewiesen. Der Ausläufer eines parovarialen Schlauches ließ sich verfolgen in zwei dem Hilus des Ovariums anliegende Endbläschen, die im Aussehen und Bau Nebentuben entsprachen; ferner fand Franqué auf der freien, peritonealen Oberfläche der

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 162, S. 1.
[2]) Wiener klin. Wochenschr., 1901, Bd. 14, Nr. 41.
[3]) Wir kommen auf dieses Thema nachher noch im Zusammenhang zurück.
[4]) Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. XII, p. 570.
[5]) Fortschritte der Medizin, 1897, Bd. 15, p. 251.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 174, 1903, S. 563. Vgl. auch Neumann: Fortschritte der Medizin, 1897, Bd. 15, p. 366.
[7]) Virchow's Archiv, Bd. 124, 1891, S. 137.
[8]) Virchow's Archiv, Bd. 148, 1897, S. 93 (gutartige, zentrale Epithelialgeschwulst der Kieferknochen).
[9]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 42, p. 425.
[10]) Progrès méd., 1876.
[11]) Langenbeck's Archiv, Bd. 47, Heft 2.
[12]) Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1886, p. 427.
[13]) Über Urnierenreste. Beitrag zur Genese der cystoiden Gebilde in der Umgebung der Tube. (Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. 39, p. 499.)

Mesosalpinx isolierte Inseln von Zylinder- und geschichtetem Plattenepithel. von letzterem aus wurden kleine, subseröse, mit geschichtetem Plattenepithel ausgekleidete Zystchen gebildet.

Es können aber nicht nur Epithelien im Embryo verlagert werden. im Überschuß gebildet, liegen bleiben und zu Tumorbildung Veranlassung geben, und nicht nur aus Zahnkeimen und Resten des Urnierenganges können sich Zysten bilden, sondern auch andere Organkeime können durch Störungen der embryonalen Entwicklung an Orte hingelangen, wo sie nicht hingehören.

So fanden z. B. Robert Meyer[1]) einen Knochenherd in der Zervix eines 4 Monate alten fötalen Uterus, A. W. Hoisholt[2]) und O. Schäffer[3]) Inklusionen von quergestreiften Muskelfasern, Knorpel- und epithelialen Elementen in der Niere, Beobachtungen, die auch schon von älteren Autoren und auch von Cohnheim selbst mitgeteilt worden waren (vgl. S. 336).

Eine solche fötale Inklusion fremder Bestandteile kommt nun, nach Seydel[4]), folgendermaßen zustande:

„Das vom Ursegment gebildete indifferente Blastem schiebt sich normalerweise zwischen dem Ektoderm und dem ihm eng anliegenden Wolff'schen Gang hindurch, um an die ventrale Leibeswand zu gelangen: bei der geringsten Störung in der hierbei erforderlichen Lösung des Wolff'schen Ganges vom Ektoderm können Blastemteilchen losgerisssen werden und als fötale Inklusionen liegen bleiben."

Auch der Befund eines Osteoid-Chondrosarkoms in der Harnblase ist von R. Beneke[5]) direkt auf einen embryonalen. versprengten Keim zurückgeführt worden.

Ebenso wird auch die Entstehung von Netzhautgliomen auf eine embryonale Keimverlagerung bezogen (S. Ginsberg[6])).

Wir haben eine Fülle von Beobachtungen, sowohl zu Cohnheim's Zeiten, als auch späterhin bis zur Gegenwart, an dieser Stelle angeführt. die durchaus geeignet sind, die Cohnheim'sche Theorie, sowohl durch anatomische, als auch entwicklungsgeschichtliche Momente zu stützen.

Die Mitteilungen über alle möglichen Geschwülste, die aus einer Keimverlagerung hervorgegangen zu sein schienen, wurden bald sehr zahlreich. So berichtete Manasse[7]) über Nasenpolypen, die auf diese Weise nach seiner Ansicht entstanden wären, H. Müller[8]) über Lipome. Orloff[9]) über plattzellige Myome, Deichert[10]) über Chondrome in den Tonsillen, Marchand[11]) über Myxome. Scheven und H. Hartmann[12]) über Sarkome. Gsell[13]) über Flimmerepithelzysten im Sinus pyriformis

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 167, 1902, S. 81. Vgl. auch die zusammenfassende Darstellung in der Zeitschr. f. Geb. und Gynäkol., Bd. 71, H. I/II (mit 37 Abbildungen).
[2]) ibidem, Bd. 104, 1886, S. 11.
[3]) Archiv f. Gynäkologie, Bd. 53.
[4]) Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. 45, Heft 2.
[5]) Virchow's Archiv, Bd. 161, S. 70.
[6]) Archiv f. Ophthalmologie, Bd. 48, p. 92.
[7]) Virchow's Archiv, Bd. 133, S. 187.
[8]) ibidem, Bd. 145, S. 339.
[9]) Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 16.
[10]) Virchow's Archiv, Bd. 141, S. 437.
[11]) Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 1.
[12]) Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. XVII, S. 157.
[13]) Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1895.

als Folge einer Entwicklungsstörung der vierten Kiementasche, Burckhardt[1]) über Ovarialkystome und Hauser[2]) über Adenome der Mamma*).

Einen direkten experimentellen Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie hatte, wie wir gesehen haben, Cohnheim nicht erbracht. Er stützte sich auf die von Zahn und Leopold gemachten Versuche, durch welche die enorme Wucherungsfähigkeit embryonaler Gewebe nachgewiesen wurde.

Diese Experimente wurden nun späterhin von Ernst Fischer[3]), und besonders von Roux und Barfuth[4]) wieder aufgenommen.

Die beiden letzten Autoren wiesen beim Froschembryo eine größere Zahl von abgesprengten Furchungskugeln im mittleren Keimblatt, besonders bei später Befruchtung, nach.

Barfuth stach Eier auf dem Stadium der Gastrula an, die Zellkomplexe des Ektoderms gelangen dann in die Höhle der Kugel und entwickeln sich zu dermoidähnlichen Bildungen.

Birch-Hirschfeld und S. Garten[5]) experimentierten gleichfalls auf Grund der Cohnheim'schen Theorie. Sie benutzten zu diesem Zweck ganz junge Hühnerembryonen von Eiern, die 3—5 Tage lang bebrütet waren. Diese Embryonen zerzupften sie sehr fein zu ihren Experimenten und erreichten nun folgendes Ergebnis:

1. Durch Injektion des fein zerzupften Gewebes dieser jungen Embryonen in die Leber erwachsener Tiere (Ziege, Kaninchen, Salamander, Frosch) entstanden tumorartige Neubildungen von Knorpelgewebe in Leber und Lunge.
2. Injektion beim Huhn erzeugte nach einigen Wochen ein Gewebe von adenoider Beschaffenheit; epithelartige Zellen und Pigmentzellen fanden sich in der Leber.
3. Die embryonalen Zellen hatten sich im fremden Tierkörper weiter differenziert.
4. Das Wachstum des embryonalen Gewebes war jedoch nur vorübergehender Natur. Nach mehreren Wochen fand eine Abkapselung des Tumors, Verkalkung und Sequestrierung und schließlich eine Resorption statt.

Dasselbe Experiment wiederholte in neuerer Zeit Georg Kelling[6]), indem er Hühnereier bis zu einem gewissen Grade bebrüten ließ und dann in einem Mörser fein zerrieb. Das Mazerat wurde in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und Hunden in verschiedene Venen eingespritzt. Nach Ablauf von drei Wochen wurden sieben Hunde getötet und bei fünf Geschwülste gefunden. Injektion in die Hoden erzeugte nach dreizehn Wochen am Kopf des Hodens einen harten, pflaumengroßen Tumor (mikroskopisch als Rundzellensarkom diagnostiziert) und einen kirschgroßen Knoten in der Leber, der sich als ein malignes Adenom erwies.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 144. Vgl. auch Baumgarten: Arbeiten aus dem pathol. Institut. Tübingen, Bd. V.

[2]) Das Zylinderepithelkarzinom usw., S. 113 (l. c. S. 240).

*) Auf die Beobachtung von M. Askanazy (Deutsche med. Wochenschrift. 1923, Nr. 1 u. 2. — Zur Pathogenese von Magenkrebs und über ihren gelegentlichen Ursprung aus angeborenen, epithelialen Keimen in der Magenwand) werden wir noch an einer anderen Stelle zurückkommen. Vgl. auch Bd. II, S. 633.

[3]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 17, S. 61.

[4]) Anatomische Hefte, I. Abt., Heft 9.

[5]) Ziegler's Beiträge, Bd. 26, 1899, S. 132.

[6]) Münchener med. Wochenschr., 1904, Nr. 24. (Vgl. auch Referat von A. Sticker in: Carcinomliteratur. Beilage zur Deutschen Mediz. Zeitung II, 11.)

Wurde das Mazerat in die Vene einer Dünndarmschlinge injiziert, dann bildeten sich nach 69 Tagen zwei apfelgroße, markweiße Geschwülste mit zentraler, von Blutgerinnsel erfüllter Höhle, die sich als maligne Adenome erwiesen.

Bei einem anderen Hunde wurde das Mazerat in eine Duodenalvene eingespritzt. Nach 143 Tagen fand Kelling einen Tumor im Mesenterium und eine Menge kleiner Knoten in der Leber und in der Lymphdrüse des Pankreas, die als Alveolarkrebse diagnostiziert wurden.

Bei den beiden anderen Hunden konnte Kelling durch Einspritzung in die Leber- resp. Duodenalvenen Spindelzellensarkome erzeugen.

Allerdings will derselbe Autor[1]) auch durch Injektion von Schneckenschleim in die Umgebung von Wunden bei Hunden maligne Tumoren erzeugt und dadurch den Beweis erbracht haben, daß unter bestimmten Verhältnissen die Zellen niederer Tiere im Körper höherer Tiere wachsen und Geschwülste bilden können.

Die Gegner der Cohnheim'schen Theorie.

Weitere experimentelle Untersuchungen. Die Narbenkrebse. Epithelial- und Endothelialtheorie und ihre Beziehungen zur Cohnheim'schen Theorie. Wunde Punkte der Cohnheim'schen Lehre. Wilms' Theorie.

Die Cohnheim'sche Theorie schien durch eine große Fülle von Beobachtungen klinischer, anatomischer und experimenteller Natur so gefestigt zu sein, daß kaum irgendwelche Gründe und Beweise gefunden werden konnten, die diese Theorie hätten erschüttern können.

Und doch hatten gleich von vornherein Samuel und Virchow (vgl. S. 345) Widerspruch erhoben. Ersterer, indem er darauf hinwies, daß beim Karzinom Cohnheim's Hypothese mit der Epithelialtheorie nicht in Übereinstimmung gebracht werden konnte, letzterer, indem er die Entstehung des Amputationsneuroms als Gegenbeweis ansah. Wir haben auch gesehen, welche Gründe Cohnheim gegen diese Argumente anführte.

Allein, nach Cohnheim's Tode mehrten sich die Beweise für die Richtigkeit seiner Theorie, und selbst Virchow[2]) mußte zugeben, daß Cohnheim's Theorie für viele Tumoren zuträfe, einige Tumoren aber hätten unzweifelhaft eine extrauterine Entstehung, wie z. B. die Chondrome. Auch bei den Karzinomen glaubte Virchow extrauterine Verhältnisse annehmen zu müssen, die hauptsächlich in der Metaplasie (z. B. Umwandlung von Zylinderepithel in Plattenepithel!) ihre Ursache hätten.

Gerade die experimentellen Untersuchungen, die geeignet erschienen, Cohnheim's Theorie fest zu begründen, boten nun den Gegnern Cohnheim's eine Handhabe zur Bekämpfung seiner Theorie.

Cohnheim hatte die Zahn'schen Experimente, die die ersten ihrer Art waren, als Stütze für seine Theorie angeführt. Aber Zahn selber deutete seine Experimente eher zu Virchow's Gunsten; die fötalen Gewebe besäßen wohl eine ungeheure Wachstumskraft, aber dieses Wachstum ist ein begrenztes, der überpflanzte Gewebskeim wachse sich zu dem Organ aus, zu dem er ursprünglich bestimmt war, damit ist aber seine

[1]) Wiener med. Wochenschr., 1903, Nr. 30.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 97, S. 410.

Wachstumsenergie erschöpft, während das Karzinom unbegrenzt weiter wachse und keine Wachstumsgrenze kenne.

Außerdem aber wollte Wile[1]) auch den experimentellen Beweis dafür erbracht haben, daß auch Gewebsstücke alter Tiere bei Transplantation weiter wuchsen.

Aber die anderen Experimente ließen sich nicht so leicht widerlegen. Allerdings konnte man nur selten durch Injektion von Embryonalmasse (Kelling) Karzinome erzeugen, meistens konnten nur Zysten und dergleichen Tumoren hervorgerufen werden, auch das Kelling'sche Experiment ist nicht ganz einwandfrei, da derselbe Autor, wie wir gesehen haben, auch duch Injektion von Schneckenschleim Karzinome erzeugt haben will.

In jüngster Zeit sind diese experimentellen Untersuchungen mit embryonalen Gebilden zur Stütze der Cohnheim'schen Theorie hauptsächlich von G. Belogolowy[2]) wieder aufgenommen worden. Zu diesem Zwecke wurden die energetischen Bildungsmöglichkeiten von Amphibien- und Fischembryonen, die gleich nach der Ablage des Laichs, oder in den ersten Furchungsstadien, implantiert wurden, benutzt*).

Durch Einpflanzung nackter Kröten- und Froschmorulae, -blastulae, -gastrulae in die Bauchhöhle erwachsener Frösche und Kröten will nun Belogolowy, außer Teratoidbildungen, auch echte Sarkome erzeugt haben!

Nach Belogolowy müßte in diesen, unter den neuen Bedingungen „parasitierenden" Eiern eine Rückbildung ihrer artspezifischen, höher differenzierten Merkmale zu weniger differenzierten, embryonalen eintreten, und es würden dann ihre Zellen den unverbrauchten, weil beim Parasitismus unnötigen Energievorrat, neben der Bildung mehr oder weniger typischer, embryonaler Organe und Gewebe, durch Bildung atypischer, embryonaler Zellen von pathologisch gesteigerter Energie dokumentieren können.

Durch Einwucherung dieser pathologischen, sarkomähnlichen Zellen kommt es, nach Belogolowy, am Wirtsorganismus zur Zerstörung seiner Gewebe und nach 5—6 Monaten zum Tode.

Die experimentellen Untersuchungen Belogolowy's wurden dann von R. Bierich[3]) nachgeprüft, und zwar darauf hin, ob sich die von Belogolowy beschriebene Rückdifferenzierung des Implantats nachweisen läßt, ferner welche Reaktionen das plötzlich eingesetzte Energiesystem im Wirtsgewebe auslöst und schließlich, von welchen speziellen Faktoren dieses Systems die von Belogolowy angenommene pathologische Geschwulstbildung hervorgerufen wird.

Bierich konnte nun die Ergebnisse, die Belogolowy erzielt hatte, in keiner Weise bestätigen**).

Bei der Autopsie ließ sich in keinem Falle nachweisen, daß die Tiere an dem Umfange einer entstandenen Neubildung direkt zugrunde gegangen waren. Die implantierten Forelleneier ließen sich regelmäßig, auch wenn sie nicht angewachsen waren, bei der Autopsie auffinden, während die Amphibieneier in den nicht angeheilten Fällen überhaupt nicht nachweisbar waren.

Auch Teutschlaender[4]) kam auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die angebliche Tumorbildung mit der Weiterentwicklung der Laichbälle nichts zu tun hat.

Die angebliche Sarkombildung geht, nach Teutschlaender, höchstwahrscheinlich vom Wirtsorganismus aus und stellt eine Reaktion des Organismus dar. Es handelt sich, nach Teutschlaender, bei den von Belogolowy erzeugten Tumoren um **Granulome.**

[1]) The pathogenesis of secondary tumours (Med. Times Philad., Juli 1882, S. 734).

[2]) Die Einwirkung parasitären Lebens auf das sich entwickelnde Amphibienei (den Laichball) — Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organismen, Bd. 43/1918, S. 556—681.

*) In bezug auf die Technik dieses Versuchs wird auf die Originalarbeit verwiesen.

[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 18/1922, S. 226.

**) Bierich verwandte bei seinen Untersuchungen Frosch-, Kröten- und Forelleneier, welche stets derselben Gattung implantiert wurden.

[4]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 20/1923, S. 70.

Die Frage, ob auf diesem Wege die embryonale Genese der Neoplasmen gelöst werden kann, ist auch heute noch nicht entschieden.

Die Literatur über dieses Problem ist in der Zwischenzeit stark angewachsen, und werden wir an einer anderen Stelle noch ausführlicher auf diese Frage zurückkommen*). (Vgl. auch Bd. II, S. 62, 80.)

Wenn auch die Cohnheim'sche Theorie eine Menge wunder Punkte und Lücken, wie wir bald sehen werden, aufzuweisen hat, so ist doch Cohnheim's Hypothese der Ausgangspunkt vieler anderer Theorien geworden. Cohnheim's Theorie gab Veranlassung zum Studium einer großen Anzahl von Problemen in der Krebspathologie, und viele Fragen, die noch heute die Gemüter der Forscher bewegen, haben ihre Anregung Cohnheim's Hypothese zu verdanken.

Es ist deshalb eine Ungerechtigkeit, wenn einzelne Pathologische Anatomen Cohnheim's Hypothese als eine abgetane Sache erklären, oder, wie Rudolf Beneke[1]), als einen geistreichen Irrtum hinstellt, der heute keine Bedeutung mehr zukommt, und die nur noch geschichtliches Interesse hätte. Und wenn Beneke im Jahre 1892 als den einzigen Vertreter der Cohnheim'schen Theorie nur noch Oppermann[2]) anführt, so befindet er sich im Irrtum; bis in die Gegenwart hinein hat Cohnheim's Theorie begeisterte Anhänger z. B. in Borrmann[3]), Borst[4]), Linser[5]) u. a. gefunden.

Allerdings hat es der Cohnheim'schen Theorie in der ersten Zeit auch nicht an ungeschickten Vertretern gefehlt, mit denen die Gegner leicht fertig wurden.

Ich erinnere nur an die Arbeiten von C. Hasse[6]), der versucht hatte, die Cohnheim'sche Theorie zu vertiefen, indem er behauptete, daß jede pathologische Neubildung, wie jede normale, von den Bildungs- den Embryonalbestandteilen ihren Ausgangspunkt nehme. Nach Hasse sind nun in jedem normalen Gewebe Bestandteile von embryonalem Charakter vorhanden, von denen die Geschwulstentwicklung ausgeht. Aber Virchow[7]) bekämpfte sofort diese Ansicht, da man kein Gewebe bei Erwachsenen als embryonal bezeichnen könne, wenn es nicht in ungehöriger Weise persistiert (z. B. Knorpel beim Erwachsenen, wo Knochen sein müßten!).

Mit dieser Behauptung Hasse's, der ein Verteidiger von Cohnheim sein wollte, ist aber, nach Virchow, Cohnheim's Lehre gestürzt; denn Hasse sagt nichts anderes, als daß in jedem Gewebe wucherungsfähige Elemente vorhanden sind.

Allerdings fehlte es auch nicht an Einwänden, die gewichtiger Natur waren; so wurden z. B.

die Narbenkrebse[8])

als ein Beweis gegen die Cohnheim'sche Theorie angeführt. Man nahm

*) Vgl. die ausführlichen Literaturangaben bei V. Bisceglì (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 23/1926, S. 463ff.); L. Skubiszewski (ibidem, Bd. 26/1928, S. 308).

[1]) Schmidt's Jahrbücher, 1892, S. 81.

[2]) Über Carcinoma mammae. I.-D. Berlin 1886.

[3]) Das Wachstum und die Verbreitungsweise des Magenkarzinoms. (I Suppl.-Bd. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Jena 1901. 376 S. mit mehreren Tafeln.)

[4]) Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. 2 Bde., 932 S. mit Atlas.

[5]) l. c. S. 364.

[6]) Die Beziehungen der Morphologie zur Heilkunde. Leipzig 1879.

[7]) Virchow's Archiv, Bd. 79, S. 189ff.

[8]) Wir kommen auf diese Krebsform noch später ausführlicher zurück. Vgl. Bd. II, S. 170ff.

an, daß bei dieser Art von Krebsen — besonders bei den aus großen Brandnarben sich bildenden — alle embryonalen Keime zerstört sein müßten.

Karzinome auf narbiger Grundlage sind schon im Jahre 1834 von Hawkins[1]) beschrieben worden, der eine Entwicklung von Krebs bei Bengalen auf Narben, welche infolge von Durchpeitschen oder Anwendung des Glüheisens entstanden waren, beobachtete.

Die Entwicklung anderer Tumoren aus Narben — speziell aus denen der Keloide, war schon seit langer Zeit bekannt. Als erster hatte Alibert[2]) das Keloid beschrieben, von dem er eine fibroide und epitheliale Form unterschied, die erstere hielt Alibert für gutartig, die letztere für maligner Natur.

Diese Form beschrieben dann ausführlicher Marjolin[3]) und späterhin Hawkins[4]) und Follin[5]).

Dann befaßten sich mit dieser Frage, speziell auch, um Cohnheim's Theorie zu entkräften, Boegehold[6]), und etwas später G. Hauser[7]), der Schritt für Schritt die Entwicklung des Magenkrebses aus dem vernarbten Ulcus rotundum nachgewiesen hat.

Uns interessieren aber an dieser Stelle nur die Hautkarzinome. Wir haben aber schon oben erwähnt (S. 345), daß Cohnheim den Hautkrebs resp. das Kankroid nicht als echte Krebsbildung anerkennen wollte, indem er den oberflächlichen Krebs auf eine Stufe mit dem Ulcus rodens und der Friedländer'schen atypischen Epithelwucherung stellte.

Den Einwand, den schon Samuel (S. 345) gegen diese Auffassung Cohnheim's machte, wiederholte dann späterhin Hauser[8]), der ein strenger Anhänger der Thiersch-Waldeyer'schen Epithelialtheorie war. Die Erklärung Cohnheim's, die er in bezug auf das Kankroid abgab, läßt sich durchaus nicht mit der allgemein anerkannten Epithelialtheorie in Einklang bringen.

Die Kankroide sind, nach Hauser, Karzinome, eine Auffassung, die, wie wir im Laufe dieser Abhandlung wiederholt erörtert haben, fast von allen Autoren geteilt wird; denn oft verursachen die Kankroide eine krebsige Infiltration der regionären Lymphdrüsen und in einzelnen Fällen machen sie, wie wir schon an einer anderen Stelle erwähnt haben, auch Metastasen (vgl. S. 345 Fußnote).

Dann wendet sich Hauser gegen die Behauptung Cohnheim's, daß beim Drüsenkrebs zuerst ein schon im embryonalen Leben angelegtes Adenom existiere. Hauser hält dies für unwahrscheinlich. Weshalb soll denn der embryonale Teil erhalten bleiben mitten in einem organischen Verbande, der den normalen Entwicklungsgang nimmt?

Es könnte, nach Hauser, bei überschüssigem Zellenmaterial höchstens ein Riesenwuchs der Drüsen, aber keine atypische Wucherung erfolgen.

Aber Cohnheim selbst hatte schon diesen Einwand zu entkräften

[1]) Med. chir. Transactions, Vol. 19, 1835, und: London. Med. Times, 1834, p. 484. Vgl. auch Ziegler: Münchener med. Wochenschr., 1895. Vgl. auch Bd. II, S. 175.
[2]) Descript. des malad. de la peau, 1814.
[3]) Dict. de Méd., 1828, Bd. 21.
[4]) Med. Chir. Transact., Bd. 19, 1835.
[5]) Gaz. des Hôpit., 1849, Nr. 75—78.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 88, 1882, S. 229. (Daselbst auch Literaturangaben und historische Notizen.)
[7]) Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprozeß und dessen Beziehungen zum Magenkarzinom. Leipzig 1883.
[8]) Das Zylinderepithelcarcinom des Magens usw. (l. c. S. 240).

gesucht (vgl. S. 338), indem er darauf hinwies, daß der Zeitpunkt der überschüssigen Produktion von Zellen in ein sehr frühes Stadium zurückverlegt werden muß, vielleicht in die Entwicklungsperiode zwischen der vollendeten Differenzierung der Keimblätter und der fertigen Bildung der Anlage der einzelnen Organe, nur dadurch wäre das exzessive Wachstum eines der Gewebe zu erklären.

Die Narbenkrebse gaben die Veranlassung für Hauser, noch weiterhin die Cohnheim'sche Theorie auf Grund der Epithelialtheorie zu bekämpfen, indem er darauf hinwies, daß auch das normale Drüsengewebe nach Abschluß der physiologischen Wachstumsperiode einer atypischen Wucherung fähig wäre, wie er es beim Vernarbungsprozeß des chronischen Magengeschwürs[1]) nachgewiesen zu haben glaubte. Bei diesem Prozeß können die Magendrüsen sogar bis in die Muskularis vordringen. Auch bei den Drüsen können sich, nach Hauser, ähnliche Prozesse entwickeln wie beim Kankroid der Haut, im Sinne Cohnheim's. Der flache Magenkrebs müßte demnach, ebenso wie das Ulcus rodens, nach Cohnheim, vom Krebs getrennt werden.

Cohnheim's Theorie trifft zwar, nach Hauser, für viele Fälle zu. z. B. kann ein Fibroadenom, das auf embryonaler Anlage beruht, später krebsig werden, aber verallgemeinern läßt sich die Cohnheim'sche Theorie nicht, besonders, da in bezug auf das Karzinom die Epitheltheorie mit derselben nicht in Einklang gebracht werden kann.

Überall an Orten, wo kein Epithel vorhanden ist, kann die Krebsentwicklung nur von verirrten Keimen ihren Ausgangspunkt nehmen, im Thiersch'schen Sinne, wie z. B. bei den branchiogenen Karzinomen.

Es läßt sich nicht leugnen, daß die Cohnheim'sche Theorie, trotz der Fülle von Beobachtungen, die ihre Richtigkeit zu beweisen schienen, doch auch eine Zahl wunder Punkte und Lücken aufweist, besonders in bezug auf die Ätiologie des Krebses.

Weshalb bleiben denn die embryonalen Keime so lange latent, welches ist denn die Ursache, daß diese Keime plötzlich unbeschränkt zu wuchern anfangen?

Cohnheim selbst glaubte auf eine gesteigerte Blutzufuhr (S. 341) die plötzliche Wucherung zurückführen zu müssen; aber viele Tumoren, wie z. B. das Zystosarkom der Sakralgegend, werden, nach Ahlfeld und Winckel[2]), trotz der reichlichen Ernährung nie bösartig.

Ein zweiter wunder Punkt, über den Cohnheim selbst keine genügende Erklärung abgeben konnte, war das Wachstum der abgesprengten Keime.

Nach Cohnheim (S. 342) wäre die Beschaffenheit der umgebenden Körpergewebe, und zwar die Einbuße der Widerstandsfähigkeit schuld an dem Wachstum der Geschwulst. Aber worin die Veränderung der anstoßenden Gewebe bestände, vermochte er nicht anzugeben.

Ein dritter Einwand besteht darin: Weshalb findet eine so schnelle und unregelmäßige Entwicklung aus embryonalen Keimen beim Karzinom statt, während die Entwicklung des Embryos langsam und methodisch vor sich geht?

Cohnheim glaubte für diesen Umstand die verschiedenen Arten des Reizes verantwortlich machen zu müssen — aber diese Erklärung war eine nicht genügende.

[1]) l. c. S. 371.

[2]) Pathologie der weiblichen Sexualorgane, S. 166, und: Archiv f. Gynäkologie, 1880, Bd. 16, S. 135.

Weshalb nicht alle fötalen Inklusionen sich zu Tumoren entwickeln, darüber konnte Cohnheim auch keine Erklärung abgeben.

Trotz dieser Mängel hat die Cohnheim'sche Theorie nicht nur bei den deutschen, sondern auch bei französischen Forschern großen Anklang gefunden (Malformation congénitale localisée Fabre-Domergue's)[1].

Allerdings sahen sich einige Autoren, die späterhin die Geschwulstlehre auf der Basis der Cohnheim'schen Hypothese bearbeiteten, genötigt, gerade die Karzinome aus dem Bereich ihrer Erörterung fallen zu lassen, eben wegen der Schwierigkeit, die die Karzinome aus den oben angeführten Gründen der Anpassung an die Cohnheim'sche Theorie darboten.

So führte z. B. auch Wilms[2]) die Entstehung einer großen Gruppe von Tumoren auf Störungen der embryonalen Gewebsentwicklung zurück.

Die Cohnheim'sche Lehre bildet allerdings das Fundament der Wilms'schen Anschauungen, doch finden wir in seiner Arbeit auch neue Gesichtspunkte in bezug auf die Entstehung der Tumoren. Wilms wich jedoch von der Cohnheim'schen Theorie ab, indem er behauptete, daß die undifferenzierten Keime, welche Tumoren zu bilden imstande sind, nicht im eigentlichen Sinne versprengt sind, sondern gerade in den Organen sich entwickeln, die sie unter normalen Verhältnissen aufbauen sollten (S. 258)!

Der Fehler der Cohnheim'schen Theorie lag, nach Wilms, darin, daß Cohnheim mit seiner Hypothese alle Geschwülste zu erklären versuchte, während sie nur für eine Reihe von Tumoren überhaupt in Frage kommen kann. Wilms akzeptiert von der Cohnheim'schen Theorie die Auffassung, daß in Geschwülsten embryonales Gewebe wächst, und zwar gilt dies nicht nur für das Myxom und Sarkom, sondern noch weit sicherer für das Wachstum der Gewebe innerhalb der Mischgeschwülste.

Hier sind es indifferenzierte, embryonale, erst beim Wachstum der Neubildung sich differenzierende Zellen, welche den Tumor aufbauen.

Die Entstehung der Mischgeschwülste führt Wilms auf die Entwicklung liegen gebliebener Furchungszellen zurück, (es entwickeln sich also alle drei Keimblätter), und es können also gleichzeitig ein Ektoderm und ein Mesenchymkeim sich zu Tumoren entwickeln. Die eigenartigen Differenzen der Geschwülste, als selbständige Knoten gegenüber den physiologischen Geweben, machten, nach Wilms, den Gedanken verständlich, daß das undifferenzierte, als Tumor wachsende, embryonale Gewebe nicht mehr mit den bereits längst ausgebildeten Gewebsformationen in physiologische Beziehungen treten kann, und sich daher neben diesen wie ein fremdartiges Material verhält.

Die Ursache aber für das schnelle und unregelmäßige Wachstum der bei der fötalen Entwicklung zum Aufbau nicht benutzten und liegen gebliebenen Keime liegt, nach Wilms, darin, daß die embryonalen Zellen, wenn sie sich vermehren, sich, wie schon vorhin erwähnt, einer Umgebung gegenüber befinden, die ihnen nicht alle jene gegenseitigen Relationen bieten kann, die ein embryonales Gewebe notwendig hat, um eine normale

---

[1]) Les Cancers épithéliaux. (Histologie, Histogenèse, Étiologie, Applications thérapeutiques). Paris 1898. 443 S. gr. 8° (großartig ausgestattetes Werk mit vielen Tafeln, aber mangelhafte Zitierung, besonders der deutschen Autoren).

[2]) Die Mischgeschwülste. Leipzig 1899—1902. (3 Hefte, 275 S.)

Differenzierung einzugehen. Die embryonalen Zellen vermehren sich deshalb in ihren undifferenzierten Zellformen weiter und weiter, d. h. ihr Wachstum ist ein unbegrenztes, sie wuchern geschwulstartig!

Die wesentliche Ursache der Tumorbildung sieht Wilms also in dem Beiseiteschieben und der dadurch veranlaßten verspäteten Wucherung des Keimes, d. h. also in einer Art Keimausschaltung, einer Ausschaltung also aus dem Wachstum des normalen Zellverbandes.

Aber auch diese Theorie war nicht imstande, das schrankenlose Wachstum des Karzinoms zu erklären.

Trotzdem versuchte nun in Anlehnung an Cohnheim's Lehren eine Anzahl von Forschern, die vorhin erwähnten Lücken auszufüllen und die Mängel derselben zu beseitigen.

Hugo Ribbert's Theorie.

Die Cohnheim'sche Theorie hatte von seiten der Pathologischen Anatomen teilweise eine schroffe Ablehnung erhalten. v. Zenker erklärte z. B. auf der Naturforscherversammlung in Berlin 1886 diese Theorie in ihrer Allgemeinheit nicht nur als eine unerwiesene, sondern auch als eine unannehmbare, besonders im Hinblick auf die Karzinome.

Daß Cohnheim's Theorie gerade in bezug auf die Genesis der Karzinome viele wunde Punkte und Lücken aufwies, darüber war auch Cohnheim selbst sich klar, und wie Weigert mitteilte, ist schließlich Cohnheim, wenn er auch selbst dies nicht öffentlich aussprach, von seinem schroffen Standpunkt in bezug auf die Geschwulstgenesis zurückgekommen.

Die Lücken, die die Cohnheim'sche Theorie in bezug auf die Ätiologie des Krebses aufwies, es handelt sich besonders, wie wir vorhin auseinandergesetzt haben, um eine Erklärung für das Wachstum der abgesprengten Keime, suchte nun Hugo Ribbert in einer Reihe von Abhandlungen[1]) auszufüllen.

Wenn sich aus fötalen Abschnürungen Geschwülste entwickeln, so ist dies, nach Ribbert, nur durch die Vorstellung zu erklären, daß die Abtrennung nicht ganze Abschnitte betrifft, welche sämtliche Bestandteile des Organes in typischer Anordnung enthalten, sondern nur kleinere Teile, vor allem einzelne Zellen und Zellgruppen.

Ribbert kommt zu dieser Erklärung auf Grund folgender Überlegungen[2]):

„Die Entwicklung der Organe erfolgt durch Selbstdifferenzierung auf Grund der durch Vererbung übertragenen Eigenschaften der Zellen.

[1]) a) Histogenesis des Carcinoms (Virchow's Archiv, Bd. 135, S. 433ff.); b) Münchener med. Wochenschr. 1894, S. 697; c) Histogenesis und Wachstum des Carcinoms (Virchow's Archiv, Bd. 141, S. 153); d) Weitere Beobachtungen über die Histogenesis des Carcinoms (Zentr.-Bl. f. pathol. Anat., Bd. 5, S. 697; e) Über die Entstehung der Geschwülste (Deutsche med. Wochenschr., 1895, 1—4); f) Zur Entstehung der Geschwülste. (Ibidem, 1896, 30); g) Das pathologische Wachstum der Gewebe. Bonn 1896; h) Über einen Fall von Lungencarcinom (Deutsche med. Wochenschr., 1896, 11); i) Über das Endothel in der pathol. Histologie (Vierteljahrsschr. d. Naturforsch. Ges. zu Zürich 1896); k) Über Rückbildung an Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste (Bibliotheca medica, 1897, C, Heft 9; vgl. l. c. S. 293); l) Die Entstehung des Carcinoms. Bonn 1905 (55 S.) (kurze Zusammenfassung der Ribbertschen Anschauungen).

[2]) Vgl. unter Anmerk. 1d.

Selbstverständlich kann die Differenzierung nur dann regelmäßig vor sich gehen, wenn die Zellen von Beginn der Organbildung an in geschlossenen Reihen eine aus der anderen sich entwickeln können. Jede einzelne fügt sich in typischer Anordnung in das organische Ganze ein. Stellen wir uns nun vor, sagt Ribbert, daß eine oder mehrere Zellen, ohne daß sie in ihrer Ernährung und in ihrem Wachstum irgendwie Schaden erlitten, teilweise oder ganz aus dem Zusammenhang getrennt werden, so ist es mit einer weiteren typischen Entwicklung vorbei . . ."

Das normale Organ wächst bis zu seiner Vollendung, d. h. so lange, bis es die durch Vererbung übertragene Größe erreicht hat. Dann befinden sich alle seine Teile in einer Art „gegenseitiger Spannung", welche die weitere Vermehrung der Zellen hindert.

Unter dieser „Spannung" verstand Ribbert die Summe aller gegenseitigen Einflüsse der Organbestandteile aufeinander.

Um die Wichtigkeit der Gewebsspannung für das Wachstum von abgesprengten Keimen zu demonstrieren, machte Ribbert folgendes Experiment[1]):

Er bohrte mit einem Messer eine Oeffnung in die Intervertebralscheibe eines Kaninchens, bis der Gallertkern (Chordarest) erreicht war. Die Chordamasse quoll heraus und lagerte sich an die Vorderfläche der Wirbelsäule.

Ein kleiner Teil dieser Masse wurde zurückgelassen, dieser nun wucherte lebhaft, die Zellen vermehrten sich mitotisch und erzeugten schließlich eine Geschwulst, ähnlich dem Chordom des menschlichen Klivus.

Dieses Experiment ist ein deutlicher Beweis für die Wirkung der Gewebsspannung (!); denn sonst würde der Chordarest indifferent und liegen geblieben sein. Die Chorda adaptiert sich sonst sehr leicht und ist bedürfnislos, die Verpflanzung der Chorda in die Epidermis oder in die Lymphdrüsen von Kaninchen erzeugte nur Epithelzysten, während Epithelien allein dies nicht zustande brachten.

In den abgesprengten, für sich wachsenden Teilen kommt es nur dann zu solch einer Spannung, wenn sie den Bau des normalen Organs in der Hauptsache wiederholen. Je mehr Strukturabweichungen sich aber finden, desto weniger wird eine das weitere Wachstum hemmende Gewebsspannung sich einstellen, desto länger wird die Proliferation andauern; bei völlig atypischen Wucherungen hat diese Proliferationsfähigkeit überhaupt keine Grenzen. —

So entstehen also, nach Ribbert, die malignen Tumoren.

Für die Entstehung der Geschwülste aus abgesprengten Keimen im allgemeinen, legte Ribbert den Hauptnachdruck nicht auf den embryonalen Charakter der versprengten Zellen, sondern auf ihre Loslösung aus dem organischen Zusammenhang. Nur solange sie in ihm sich befinden, ordnen die Zellen sich in typischer Weise in das gesetzmäßig sich entwickelnde Gewebsganze ein. Aus ihm, teilweise, oder ganz getrennt, wachsen sie selbständig, indem sie entweder den Bau des Organs mehr oder weniger nachahmen, oder ganz davon abweichen. Ist so der embryonale Charakter der verirrten Keime nicht mehr erforderlich, so können auch erst extrauterin abgetrennte Gewebsteile zu Geschwülsten heranwachsen!

[1]) Vgl. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, 1895.

Daß zahlreiche Geschwülste auf embryonale Entwicklungsstörungen zurückgeführt werden müssen, ist, wie wir oben erörtert haben, durch viele unzweifelhafte, gute Beobachtungen festgestellt.

Die Schwierigkeit aber, die sich aus der Cohnheim'schen Theorie für die Entstehung des Karzinoms, besonders für die Latenz der abgesprengten, embryonalen Teile ergibt, suchte Ribbert durch die Hypothese zu beseitigen, daß auch bei den extrauterin entstandenen Geschwülsten ein ähnlicher Vorgang sich abspiele, wie bei den aus embryonaler Keimversprengung entstandenen Tumoren. Ribbert nahm an, daß auch noch bei den Erwachsenen Zellen und Zellengruppen, die aus dem organischen Zusammenhang getrennt und ohne Unterbrechung ihrer Ernährung in günstige Verhältnisse versetzt würden, die in ihnen schlummernde Vermehrungsfähigkeit zur Geltung bringen und durch fortgesetztes Wachstum eine Geschwulst erzeugen können.

Daß aber auch die Zellen der Erwachsenen, selbst wenn das Wachstum der Organe beendet und durch die Spannung einer Vermehrung der Zellen vorgebeugt wird, noch wuchern können, weist Ribbert an zwei Prozessen — an der Regeneration und an der kompensatorischen Hypertrophie nach.

Bei diesen Prozessen dauert jedoch die Zellwucherung nur so lange, bis der vorher entstandene Defekt ausgeglichen wird, und das Gleichgewicht der Gewebe wieder hergestellt ist.

Anders aber bei der Geschwulstbildung. Diese Zellen sind losgerissen vom organischen Verbande, gehorchen nicht seinen Gesetzen, beziehen nur die Nahrung vom Mutterboden und sind selbständige Gebilde geworden, sie gleichen, nach Ribbert, parasitären Lebewesen, die ihren eigenen Wachstumsbedingungen gehorchen und durch mechanischen Druck die Nachbarzellen zerstören.

Speziell für die Krebsbildung handelt es sich nun um die beiden Fragen, ob man Anhaltspunkte dafür hat, daß durch Absprengung epithelialer Zellen Karzinome entstehen können, und ob wir uns vorstellen und aus anatomischen Untersuchungen entnehmen können, daß bei der Bildung der Krebse Epithelverlagerungen eine Rolle spielen.

Beide Fragen können nun, nach Ribbert, bejaht werden.

Für die Beantwortung der ersten Frage führt Ribbert zwei Gruppen von Tatsachen als Beweis an.

Zunächst weist Ribbert auf die Beobachtungen hin, nach denen im Anschluß an die Exstirpation gutartiger, epithelialer Tumoren Karzinome entstehen.

Ribbert verweist auf eine Arbeit von Pfannenstiel[1], in welcher mehrere Beobachtungen von Krebsentwicklung in der Bauchnarbe nach Exstirpation von Ovarialkystomen mitgeteilt werden.

[1]) Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkologie, Bd. 28, 1894, S. 349. Ich selbst hatte Gelegenheit, einen ähnlichen Fall aus meiner Praxis zu beobachten. Bei einer 67jährigen Frau wurde im Dezember 1902 ein ungeheures Ovarialkystom mittels Laparotomie entfernt. Vor der Entfernung mußte der Tumor erst punktiert werden, dabei ergoß sich ein großer Teil des Inhalts in die Bauchhöhle. Die Wunde heilte per primam. Das Befinden der Patientin war 1½ Jahre ein ausgezeichnetes. Im Juli 1904 entwickelte sich dann an dem versenkten Stiel ein Karzinom, das schnell Metastasen im ganzen Abdomen hervorrief und innerhalb 6 Wochen zum Exitus führte. Ebenso sah ich vor 8 Jahren bei einem 25 Jahre alten Mädchen nach der Exstirpation einer Schleimbeutelzyste, deren Inhalt sich ebenfalls in die Wunde ergoß, nach ½ Jahr ein Kankroid an der Narbe sich entwickeln, das zu großen Zerstörungen der Weichteile führte und ausgedehnte und wiederholte Operationen erforderlich machte, schließlich aber nach 8 Jahren zur Heilung gebracht werden konnte.

Pfannenstiel glaubte, daß die Bildung der Karzinome darauf zurückzuführen wäre, daß Epithelzellen aus dem gutartigen Kystom sich loslösten und, entweder in die Bauchhöhle, oder in die Wunde gerieten und weiter wuchernd einen Krebs erzeugten. Nur meinte er, daß der letztere Vorgang nicht direkt an die Epithelverlagerung sich anschließe, daß vielmehr zunächst ein Adenom und daraus erst ein Karzinom sich entwickeln dürfte.

Ribbert hielt diese Annahme nicht für unbedingt nötig — auch unsere Beobachtungen bestätigen dies nicht —, er ist vielmehr der Meinung, daß bei primärer Neubildung gleichartige Geschwülste sich besonders dann bilden werden, wenn größere zusammenhängende Epithellager abgelöst und in das Peritoneum, oder in die Wunde gelangen.

Als fernere Stütze für die Ansicht, daß Absprengung epithelialer Zellen auch im extrauterinen Leben zur Geschwulstbildung führen kann, führt Ribbert die Metastasenbildung bei gutartigen Adenomen an.

Derartige Beobachtungen teilte schon Cohnheim[1]) mit, ferner Frohmann[2]) u. a. (vgl. auch Bd. II, S. 398 und 403).

Auf Grund dieser Beobachtungen und Tatsachen kommt Ribbert zu der Hypothese, daß auch Epithelien aus normalen Geweben, wenn sie in gleicher Weise abgesprengt und metastasiert werden, einer analogen Wucherung fähig sind, also Karzinome erzeugen können!

Während man bisher auf Grund der Thiersch-Waldeyer'schen Epithelialtheorie angenommen hatte, daß der Beginn des Krebses von der Epithelialzelle ausgehe, daß also das Primäre bei der Krebsentstehung in einer Veränderung der Epithelialzelle bestehe, behauptete nunmehr Ribbert, daß das Primäre bei der Krebsentstehung ein lebhafter Proliferationsprozeß des Bindegewebes wäre, unter Bildung einer subepithelialen Schicht zelliger Infiltration[3]). Das Epithel wird dadurch in die Höhe gehoben, die Papillen, und damit auch die epithelialen Zapfen werden verlängert, und dann erst erfolgt die Bildung des Karzinoms, und zwar so, daß durch Vordringen der Bindegewebselemente in die Epidermiszapfen Epithelzellen aus ihrem Zusammenhange getrennt und so in die zellig infiltrierte Bindesubstanz verlagert — metastasiert werden! Vermehren sich nun hier die abgesprengten Epithelien, so können sie nicht mehr gegen die Oberfläche der Haut aufrücken, sondern schieben sich zwischen die Bestandteile des Bindegewebes vor und bilden Haufen von Alveolen und Strängen. Damit ist also morphologisch das Karzinom gegeben.

Späterhin[4]) fügte Ribbert noch eine zweite Möglichkeit der Epithelabsprengung hinzu. Bei dem einleitenden, papillären Wachstum des Bindegewebes, das sich subepithelial ausbreitet, und erst in weiterer Entfernung sich allmählich verliert, wird die Epitheldecke in die Höhe gehoben, aber meist nicht als Ganzes, sondern gewöhnlich so, daß die Papillen sich nach aufwärts verlängern, und daß demgemäß auch die Epithelleisten länger und gedehnt werden und schließlich ihre untersten Enden aus ihrer Verbindung abgelöst werden. Es finden, nach Ribbert,

[1]) Vgl. S. 342 (Metastase eines Gallertkropfes).
[2]) Nauwerck's pathol.-anat. Mitteilungen (Metastasen eines Leberadenoms).
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 135, p. 433, und: Zentr.-Bl. f. allg. pathol. Anatomie, 1894, Bd. 5, Nr. 16.
[4]) Bibliotheca med., 1897, C, Heft 9, S. 71.

genau parallel nebeneinander verlaufende Wucherungen im Bindegewebe und Epithel statt!

Dann aber, als die Opposition gegen seine Lehre, wie wir bald sehen werden, immer mehr zunahm, zumal die Epithelialtheorie so fest begründet zu sein schien, daß man nicht an ihr zu rütteln wagte, warf Ribbert die Frage auf, ob, nachdem einmal die Epithelzapfen tief im veränderten Bindegewebe liegen, ihre völlige Trennung von dem Oberflächenepithel notwendig ist, damit sie in Wucherung geraten, oder, ob dann nicht vielleicht die Aufhebung der normalen Beziehungen zum Bindegewebe allein ausreicht, um eine Wucherung zu veranlassen!

Mit dieser Erklärung modifizierte also Ribbert schon seine zuerst aufgestellte Behauptung über die Art der Epithelialabtrennung.

Er ging dann in seinem Lehrbuche (S. 577) noch weiter, indem er die Behauptung aufstellte, daß der gesamte Epithelkörper, der über dem proliferierenden Bindegewebe liegt, durch dieses eine Lösung aus dem Verbande des Organismus erfährt. Durch die eingeschobene, neue Zellschicht werden Nerven und Gefäße vollständig geändert oder beseitigt.

Trotzdem nun Ribbert den Anhängern der Epithelialtheorie und des kontinuierlichen Wachstums schließlich seine Hypothese mundgerecht zu machen suchte, bestand er doch auf seiner Lehre, daß das Primäre bei der Krebsbildung nicht in einer Veränderung des Epithels bestehe, sondern in einer Proliferation des Bindegewebes!

Cohnheim hatte keine Erklärung für die Art des Wachstums der abgesprengten Keime geben können, die Anhänger der Epithelialtheorie nahmen bekanntlich ein Tiefenwachstum der wuchernden Epidermisepithelien an, Ribbert hingegen lehrte, daß das Karzinom an das normale Epithel heranwachse, das in die karzinomatöse Wucherung hineinbezogen werde.

Anders konnte er ja das Wachstum auf Grund seiner Theorie, bei der die Bindegewebswucherung den primären Vorgang bildet, nicht erklären.

Ribbert suchte seine Behauptung von der Art des Wachstums des Karzinoms durch Studium der Hauptmasse des Tumors zu begründen: man hatte bisher bei der Histologie des Tumors sein Hauptaugenmerk auf die Randpartien gerichtet.

Boll war, wie wir gesehen haben (vgl. S. 333), einer der ersten, der die Aufmerksamkeit auf das Studium der Randpartien einer Tumorbildung lenkte.

Nach Ribbert wird, wie wir oben erörtert haben, durch die Karzinomentwicklung die Epidermisdecke hochgehoben, beide Epithelarten lassen sich leicht unterscheiden. Ein Tiefenwachstum der Epidermis findet, nach Ribbert, unter keinen Umständen statt. Die subepithelial proliferierenden Epithelmassen können aber auch mit den Epidermisepithelien in Verbindung treten, dann sieht es so aus, als ob die Epidermisepithelien in die Tiefe gewuchert wären!

Diese Art des Wachstums glaubte Ribbert bei dem Plattenepithelkrebs beobachtet zu haben; beim Schleimhautkrebs wird der Rand der Schleimhaut an der Grenze des Karzinoms durch eine submuköse Entwicklung des Tumors vorgedrängt. Das Karzinom wächst aus sich heraus und nach aufwärts, dringt in die Schleimhaut vor und verdrängt die Drüsen, während die Granulationsgeschwülste sich durch Wucherung der angrenzenden Teile vermehren!

Die Art des Wachstums kann man nun natürlich am besten bei den

ersten Anfängen der Karzinombildung beobachten, doch sind derartige Untersuchungen naturgemäß mit großen Schwierigkeiten verknüpft, da man ja äußerst selten Gelegenheit hat, ein Karzinom im allerersten Beginn zu beobachten.

Ribbert hatte nun die Gelegenheit, ein beginnendes Schleimhautkarzinom des Magens im allerersten Stadium zu untersuchen[1]) und fand dabei folgende histologische Veränderungen:

Zunächst konstatierte er eine primäre Schleimhautverdickung oberhalb der Muscularis mucosae, dann beobachtete er eine unregelmäßige Zerlegung der Drüsen in größere und kleinere Teile, in Gruppen von Epithelien, die aus ihrem Zusammenhange getrennt, in das Bindegewebe metastasiert wurden durch Vordringen des proliferierenden Bindegewebes.

In der Tiefe wachsen die Epithelien nun nach ihrem Typus weiter, die der äußeren Haut unter Alveolenbildung mit zentraler Verhornung, die der Schleimhaut drüsenähnlich.

Da nun zu der letzteren Wachstumsart Zeit gehört, so findet man, nach Ribbert, diese drüsenähnlichen Bildungen nur in den älteren Krebsteilen und nicht an den Randpartien. Die älteren Teile des Tumors liegen nun der Schleimhaut am nächsten und können oft bis dicht an die noch erhaltenen Drüsenteile heranreichen, infolgedessen macht es oft den Eindruck, als sei der Tumor durch ein direktes Tiefenwachstum der letzteren entstanden.

Bisher hatten wir hauptsächlich die histogenetische Seite der Ribbert'schen Theorie erörtert!

Nun aber mußte Ribbert auch zu der eigentlichen Ätiologie der Karzinombildung, an der bisher fast alle Theorien gescheitert waren, Stellung nehmen!

Die Lücke in der Cohnheim'schen Theorie, weshalb die embryonal verlagerten Keime so lange latent bleiben, hat Ribbert durch die Hypothese ausgefüllt, daß auch extrauterin verlagerte Keime zu Tumorbildung Veranlassung geben können; aber mit dieser Hypothese war noch nicht die eigentliche Ursache der plötzlichen, unbegrenzten Wucherung erklärt, ebensowenig die Tatsache, weshalb nicht jede Verlagerung von Keimen zu Geschwulstbildung führt; denn abgesprengte Knorpelinseln im Knochen, Nebennierenabschnitte an der Niere geben nicht immer Veranlassung zu einer Tumorbildung.

Nun hatte Ribbert, wie wir schon vorhin erörtert haben, zur Erklärung dieser Probleme darauf aufmerksam gemacht, daß normal die Zellen im Verbande unter einer Spannung stehen und den Gesetzen des Organismus gehorchen.

Wird diese Spannung beseitigt (durch Zerreißung usw.), dann tritt die bis dahin schlummernde Wachstumskraft wieder in Erscheinung. Die Aufhebung der Gewebsspannung löst eine Zellwucherung aus. Aber diese Ätiologie genügt noch nicht zur Erklärung der unbegrenzten Krebswucherung, und Ribbert glaubte nun, ähnlich wie Cohnheim, in der Art der Ernährung der abgesprengten Zellen eine Ursache für diese merkwürdige Wucherung zu erblicken. Trifft z. B. eine durch ein Trauma herbeigeführte, reichlichere Ernährung (Hyperämie und Gefäßneubildung) einen embryonal abgesprengten Keim, dann tritt eine lebhafte Wucherung desselben ein.

[1]) Zentr.-Bl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie, 1894, Bd. 5 (Nr. 16).

Auch die Gewebsmasse ist von Wichtigkeit. Je weniger sie ein in sich geschlossenes Ganzes darstellt, desto eher findet eine Proliferation statt. Rhabdomyome des Urogenitaltraktus, abgesprengte Muskelelemente vermehren sich langsam, aber dauernd.

Von der größten Bedeutung für die Wucherung ist aber, nach Ribbert, die Adaptierung der abgesprengten Zellen an ihre Umgebung, wodurch eine bessere Ernährung derselben herbeigeführt wird.

Durch diese Adaptierung der Zellen findet gleichzeitig, nach Ribbert, eine Entdifferenzierung derselben statt: durch die Reduktion der Spezifizität erlangen die Zellen eine größere Vermehrungsfähigkeit; aber Ribbert erklärt ausdrücklich, daß er mit dieser Deutung Hansemann's Theorie[1]) von der Anaplasie der Zellen nicht anerkenne; denn durch die Anaplasie allein, werden die Zellen noch nicht maligner Natur.

Adaptieren sich die abgesprengten Zellen nicht, dann gehen sie zugrunde.

Während Ribbert zuerst behauptete[2]), daß jegliche Verlagerung der Epithelien aus ihrem Verbande Ursache zu einem Karzinom werden kann, schränkte er späterhin[3]) die Hypothese soweit ein, daß die Epithelien in entzündlich verändertes Bindegewebe (wegen der besseren Ernährung) verlagert werden müssen, wenn sie Veranlassung zur Karzinombildung geben sollen, aber die Hauptsache bleibt für Ribbert stets die Loslösung der Epithelien aus dem organischen Verbande; denn einfach abgesprengte Epithelien mit Bindegewebe, die in normales Bindegewebe verlagert werden, entwickeln sich zu Zysten, Adenomen usw., aber nicht zu Karzinomen!

Die Entzündung des Bindegewebes ist also, nach Ribbert, das Primäre bei der Karzinombildung. Ein jeder Reiz, der das Bindegewebe trifft, ruft eine Wucherung desselben hervor[4]), durch diese findet eine Trennung der Zellen aus dem normalen Verbande, und somit eine Entspannung statt.

Eine derartige Bindegewebswucherung ruft z. B. auch der Tuberkelbazillus hervor! Die alte Rokitansky'sche Lehre, daß Tuberkulose und Karzinom sich gegenseitig ausschließen[5]), wurde durch viele einwandfreie Beobachtungen widerlegt[6]).

Ribbert glaubte gerade in dem Zusammentreffen von Tuberkulose und Karzinom eine Stütze für seine Theorie zu finden. Eine durch den Tuberkelbazillus hervorgerufene, entzündliche Bindegewebswucherung wirkt nun derartig, daß die Papillen und interglandulären Septa zuerst verlängert werden, die Epithelien vermehren sich und bilden längere Leisten. Also, zuerst findet bei der Karzinombildung ein gemeinsames Wachstum der Epithelien und des Bindegewebes statt, dann wuchert das Bindegewebe in die Epithelien hinein und schnürt sie ab. Ribbert hielt die Tuberkulose sogar für ein auslösendes Moment der Karzinombildung[7]). Als charakteristisch für die Tuberkulose hielt er hauptsächlich

[1]) Wir kommen späterhin noch auf diese Frage zurück!

[2]) Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie usw., 1894.

[3]) Bibliothec. med., 1897.

[4]) Das pathol. Wachstum. Bonn 1896.

[5]) Vgl. S. 162.

[6]) Wir kommen auf das Verhältnis der Tuberkulose zum Karzinom noch an einer anderen Stelle im Zusammenhang zurück. (Vgl. auch Bd. II, S. 105ff.)

[7]) Münchener med. Wochenschr., 1894, Nr. 17. (Ribbert beruft sich auf Nägeli (Virchow's Archiv, Bd. 148), der nachgewiesen hatte, daß der Tuberkelbazillus eine Bindegewebswucherung hervorrufe.)

den Befund von Riesenzellen, die er nicht als Fremdkörperriesenzellen ansah, sondern als spezifische Bestandteile der tuberkulösen Affektion. Die von anderen Autoren behauptete, biologische Veränderung der Epithelzellen, die uns bald beschäftigen soll, hielt Ribbert für einen Vorgang sekundärer Natur*).

Die Anhänger und Gegner der Ribbert'schen Theorie.

Die vier Streitpunkte. Das Verhältnis des Bindegewebes zum Epithel. Die Alveolenlehre und ihre Beziehungen zur Ribbert'schen Theorie. Untersuchungen über den histologischen Beginn des Krebses. Das Plattenmodellverfahren. Die Verteidigung der Ribbert'schen Theorie durch Borst. Die Bedeutung der Riesenzellen. Borst's und Rindfleisch's ätiologische Theorien.

Zunächst müssen wir bemerken, daß schon vor Ribbert, Carl Friedländer[1]) bei der Untersuchung von Lungen mit chronischer Pneumonie Abschnürungen des Epithels durch Wucherung des Bindegewebes und die Bildung epithelialer Schläuche und Kolben beobachtet hat. Aber Friedländer hielt diese Prozesse nicht für krebsiger Natur; denn die Epithelabschnürungen fanden sich nur an den Bronchialästen höherer Ordnung, in denen die Knorpel fast ganz fehlten, nie im Hauptbronchus. Das Karzinom aber verbreitet sich vom Hauptbronchus nach den feineren Alveolen! Es handelt sich hier also um einen derjenigen Fälle, wo atypische Epithelwucherungen nachgewiesen werden konnten, die nicht krebsiger Natur waren.

Wir müssen uns an dieser Stelle noch einmal ins Gedächtnis zurückrufen, daß, nach Thiersch und Waldeyer, das Karzinom durch eine atypische, destruierende Wucherung epithelialer Zellen entsteht, welche gleichsam als Parenchymzellen in größeren und kleineren Haufen, Nestern und Strängen in einem entzündlich gereizten, weichen, zellen- und gefäßreichen, bindegewebigen Stroma liegen. Die gesetzmäßige Harmonie der Gewebe wird zerstört. Das zellenreiche, nachgiebige, bindegewebige Granulationsgewebe befindet sich besonders auch im Bereiche der peripheren Wachstumszone des Karzinoms, so daß das Vordringen der in lebhafter Wucherung begriffenen Epithelien in das granulierende Bindegewebe erleichtert wird.

Nur die selbständige, diskontinuierliche, atypische Epithelwucherung, die destruierende und unaufhaltsame Wucherung eines vom Mutterboden losgelösten versprengten Epithels — einer Epithelmetastase — ist das lokale Kriterium des Karzinoms!

---

*) In der jüngsten Veröffentlichung (Deutsche med. Wochenschrift, 1919, Nr. 46) präzisiert Ribbert seinen Standpunkt in bezug auf die Genese des Karzinoms folgendermaßen:

Die Geschwülste im allgemeinen und die Karzinome im besonderen entstehen auf Grund von Keimanomalien, die der Menschheit als solcher von Hause aus anhaften und sich, wie alle anderen Keimeigenschaften, erblich übertragen. Die Geschwülste bilden sich im allgemeinen spontan, d. h. nur auf Grund der Keimanomalien und der aus ihnen sich ergebenden Entwicklungsstörungen.

Wo, wie bei einzelnen Karzinomen, Reize eine Rolle spielen, tun sie es nur dadurch, daß sie das Wachstum der Tumoranlage auslösen. Man kann daher die Geschwülste nicht auf experimentellem Wege erzeugen, es sei denn, daß man mit den chemischen oder sonstigen Einwirkungen gerade eine Stelle träfe, an der sich eine Anlage befindet!

[1]) Experimentaluntersuchungen über chronische Pneumonie und Lungenschwindsucht (Virchow's Archiv, Bd. 68, p. 325).

Diese Thiersch-Waldeyer'sche Lehre hatte nun durch die Untersuchungen Friedländer's eine Einschränkung erfahren, durch den Beweis, daß man nicht jede atypische Epithelwucherung als Karzinom ansehen könne. Allerdings hatte man bisher die Frage offen gelassen, ob die primären Veränderungen zuerst im Epithel oder im Bindegewebe auftreten, man hatte sich bisher nur gegen die Annahme gesträubt, daß die Epithelzellen durch Metaplasie sich aus den Bindegewebszellen entwickeln können. Aber darüber war man sich einig, daß das Wachstum des Krebses von der Oberfläche nach der Tiefe gerichtet wäre.

Durch die Ribbert'sche Theorie jedoch wurde dem Bindegewebe die Hauptrolle zugeteilt, während die Veränderung des Epithels nur sekundärer Natur wäre, und durch die Lehre, daß das Karzinom aus sich herauswachse, d. h. aus der Tiefe nach der Oberfläche, wurde die Thiersch-Waldeyer'sche Theorie umgestoßen.

Die Ribbert'sche Lehre gab zu heftigen Polemiken Veranlassung.

Dabei handelte es sich also um die Aufklärung folgender Punkte:

1. Findet bei der Karzinombildung zuerst eine epitheliale oder subepitheliale Wucherung statt?
2. Findet beim Karzinom ein Tiefen- oder Höhenwachstum statt?
3. Wächst das Karzinom aus sich heraus, oder durch Transformation der angrenzenden Gewebe und endlich
4. entwickelt sich das Karzinom unizentrisch oder plurizentrisch?

Wir sehen, wie das ganze Krebsproblem wiederum von pathologisch-anatomischer Seite auf den histogenetischen Standpunkt gestellt wurde, und wie die Forschung nach der eigentlichen Ätiologie wieder in den Hintergrund gedrängt wurde. Jedenfalls handelt es sich nun darum, zunächst diese vier strittigen Punkte klarzulegen und die Ansichten und Beweise der einzelnen Autoren kritisch zu sichten, um festzustellen, ob Ribbert's oder Waldeyer's Lehren die richtigen sind.

Für Ribbert trat zunächst Pfannenstiel[1]) ein, der, wie wir oben erwähnt haben (vgl. S. 376), im Anschluß an eine Exstirpation gutartiger Tumoren infolge von Verlagerung von Epithel Karzinome aus der Operationsnarbe hat entstehen sehen.

Ribbert's Ansichten wurden dann durch zwei Arbeiten aus dem Züricher pathologischen Institut bestätigt. Markwalder[2]) und Bachmann[3]) gelangten zu dem Schluß, daß das Wachstum der Mammakarzinome nicht, wie Waldeyer und seine Anhänger angenommen hatten, auf einer konsekutiven Umwandlung von Drüsenepithel in Karzinomepithel an der Randpartie der Geschwulst beruhe, sondern in einem unbeschränkten Auswachsen des Krebsepithels vom Orte der Entstehung aus. Die Verbreitung der Krebsstränge geschieht nach diesen Autoren auf dem Wege der Lymphbahnen. Die im Bereich des Krebsgewebes sich befindenden normalen Drüsenbläschen werden durch das heranwachsende, neugebildete Gewebe verdrängt, sie atrophieren und gehen schließlich zugrunde.

[1]) Zeitschr. f. Geburtshilfe, Bd. 28, 1894, S. 349.
[2]) Über die Entstehung und das Wachstum des Mammacarcinoms. I.-D. Zürich 1895.
[3]) Das Wachstum des Strumacarcinoms. I.-D. Zürich 1897.

Am eingehendsten aber beschäftigte sich mit diesem Thema Ribbert's Schüler R. Borrmann[1]), der in einer außerordentlich fleißigen Arbeit, unter Zugrundelegung von fast 2000 Schnittpräparaten, diese strittigen Punkte zu klären versuchte.

Besonders beschäftigte sich Borrmann mit der Frage, ob der Tumor lediglich aus sich herauswächst durch Vermehrung seiner eigenen Elemente und unter Verdrängung des Nachbargewebes, oder, ob sich das Nachbargewebe durch analoge Wucherung dem Tumorwachstum anschließt, indem eine Umwandlung der Gewebe in Tumormasse stattfindet.

Um nun entscheiden zu können, welche Ansicht die richtige wäre, studierte Borrmann hauptsächlich die Entwicklung und das Wachstum des Magenkarzinoms, dessen Lieblingssitz die kleine Kurvatur ist. Die Lymphgefäße ziehen dorthin von rechts unten nach links oben zu den oberhalb der kleinen Kurvatur im Netz liegenden Drüsen. Borrmann untersuchte frische Präparate in Zenker'scher Lösung, die er dann in Alkohol härtete.

Bei der mikroskopischen Untersuchung stellte es sich heraus, daß, abgesehen davon, daß mikroskopisch der Tumor viel weiter sich erstreckte, als man makroskopisch wahrnahm, die Drüsen sich nicht in Karzinommasse umwandeln, sondern umwachsen und komprimiert werden und schließlich zugrunde gehen. Die Drüse wird nach oben hin breiter, der Tumorstrang dünner, letzterer dringt von unten nach oben hin vor!

Borrmann unterschied beim Magenkarzinom verschiedene Arten, nämlich ein Carcinoma solidum, cylindricum, Gallertkrebs, diffuses polymorphzelliges (!) Karzinom, das Adenoma malignum und Mischformen.

Borrmann suchte nun bei diesen einzelnen Tumorformen die Art des Wachstums zu erforschen.

Beim Zylinderzellenkrebs glaubte er den Nachweis erbracht zu haben, daß dieser seinen Ursprung nicht von den Drüsen nehme, sondern von den Lymphbahnen dicht unterhalb der Muscularis mucosae.

Die drüsenähnlichen Gebilde mit zylindrischem Wandbesatz, die man als die Ursprungsstätte des Krebses bisher angesehen hatte, entstehen, nach Borrmann, dadurch, daß die Krebszellen (Zylinderzellen) sich durch Proliferation auf dem Saftspalten- und Lymphgefäßwege vorschieben. Die Drüsenepithelien werden platt gedrückt und gehen zugrunde, in die leeren Schläuche dringen die Karzinomzellen ein. Von der Drüse bleibt nur die Membrana propria übrig.

Man kann beide Zellarten sehr gut voneinander unterscheiden; denn die Drüsenzellen sind höher, von der Seite platt gedrückt, der Kern ist oft stäbchenförmig, die Zellen stehen sehr dicht und sind oft an der Basis abgehoben, als ob sie in das Lumen abgestoßen würden. Die Tumorzellen hingegen sitzen mit breiter Basis auf, sind niedriger wie die Drüsenzellen, der Kern ist größer und mehr abgerundet als der der Drüsenepithelien.

Nach Ribbert entsteht das Karzinom nur an einem Punkte und wächst von dort aus nach allen Richtungen aus sich selbst heraus. Dieser Ansicht schließt sich auch Borrmann an. Die Cohnheim'sche Lehre, die er sonst „als eine der geistreichsten Ideen" ansah, und die noch immer eine Zukunft und Berechtigung hätte, bekämpft Borrmann, soweit sie das Wachstum des Krebses betrifft.

[1]) Das Wachstum und die Verbreitungsweise des Magenkarzinoms. Vgl. l. c. S. 370.

Cohnheim vertrat, wie wir gesehen haben, die Anschauung, daß der Tumor, durch Umbildung der Nachbargewebe in Krebsmassen, weiter wächst. Das ist nun, nach Borrmann, nicht richtig. Um seine Theorie mit der Epithelialtheorie in Einklang zu bringen, hatte Cohnheim bekanntlich gelehrt, daß zuerst die Zellschläuche des schon embryonal angelegten Adenoms vorhanden sind, aus denen dann erst das Karzinom sich entwickelt. Diese Zellschläuche stehen von vornherein mit den normalen Drüsenschläuchen und Azinis in Verbindung. Die Krebszüge gehen, nach Cohnheim, kontinuierlich in die Drüsen über, und das Karzinom wachse am Rande immer wieder von neuem!

Borrmann sieht die ganze Theorie von den präexistierenden Adenomen als eine unglückliche Idee Cohnheim's an, der durch die Waldeyer'schen Befunde, die, nach Borrmann, nicht richtig sind, einer Selbsttäuschung unterworfen gewesen sei.

Daß eine solche Transformation von normalem Gewebe in Krebsgewebe nicht stattfinde, konnte Borrmann direkt durch seine Präparate nachweisen. Die Tumorzellen wachsen z. B. in den Gefäßen und Saftkanälen an der Wand, während das Endothel der Kanäle darunter oft ganz erhalten ist. Durch diese Art des Wachstums wird auch die Röhrenform erklärlich, deren Deutung bisher unklar war.

So sehr Borrmann in allen strittigen Punkten Ribbert's Lehre zu verteidigen und zu stützen sich bemühte, in bezug auf die Rolle, die das Bindegewebe bei der Genese des Karzinoms spielt, konnte er Ribbert nicht ganz zustimmen. Während Ribbert dem Bindegewebe eine aktive Tätigkeit zuschreibt, glaubt Borrmann diese Rolle den Epithelien vorbehalten zu müssen, das Bindegewebe wäre nur passiv mitbeteiligt, es kann aber mitbestimmend sein für die Morphologie des Krebses. Nicht die Epithelien als solche, sondern der Wachstumsmodus ist für die Morphologie des Krebses maßgebend.

In einer späteren Arbeit legte Borrmann aber doch auch dem Bindegewebe eine wichtige Rolle bei. Denn niemals entsteht, nach Borrmann, ein Karzinom auf unverändertem, bindegewebigem Boden, immer fand er einerseits eine kollagene Degeneration des Kutisgewebes, andererseits eine, besonders um die Epitheleinsenkungen, die Talgdrüsen und namentlich deren Ausführungsgänge lokalisierte Entzündung des subepithelialen Gewebes. Immer geht der Krebsentwicklung eine Erhebung der Oberfläche vorher, die durch den Entzündungsprozeß bedingt ist und dadurch bewiesen werden kann, daß sich eine deutliche Erhebung des Hautniveaus über einer durch die Schweißdrüsenreihe gezogen gedachten Linie zeigt[1]).

Ribbert's Lehre, daß das Karzinom aus sich herauswachse, hat auch eine Unterstützung durch die Forschungen von Feinberg und Armand erfahren.

Feinberg[2]) konnte feststellen, daß die Krebszellen sich durch Fortsätze zwischen die Fettzellen schieben, und daß das Karzinom sich unizentrisch entwickelt.

[1]) Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 2, 1904, Heft 1 und 2. Borrmann zieht als erster Autor zum Beweis hierfür das Verhalten der elastischen Fasern an. Die Orzeinfärbung derselben ergibt, daß die Hauterhebungen immer durch vorhergehende primäre Verlängerung der Papillen und interpapillaren Zapfen, sowie auch durch die Verdickung des Oberflächenepithels bedingt wird.

[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 11 und: Das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste. Unter Berücksichtigung des Baues der einzelligen tierischen Organismen. Berlin 1903. (231 S., 8° und 4 Tafeln.)

Mit dieser Frage beschäftigte sich auch eingehend E. Armand[1]), ein Schüler Borst's, der das Wachstum der von den großen, drüsigen Organen ausgehenden Karzinome sorgfältig studierte.

Armand bekannte sich rückhaltlos zu Ribbert's Lehre.

In keinem der Präparate (12 Karzinome der verschiedensten drüsigen Organe wurden untersucht), sagt der Autor, fanden wir einen allmählichen Übergang von Krebsepithel in normales Drüsenepithel, nie war eine morphologische Annäherung beider Zellarten nachweisbar. Allerdings war in einzelnen Fällen, in welchen es sich um die ersten Eruptionen eines schlauchförmigen Karzinoms in das Mammabindegewebe handelte, Eruptionen, die als Tubuli Längs- und Querschnitte sich präsentierten, eine entfernte Ähnlichkeit dieser Schläuche mit normalen Drüsentubulis vorhanden, aber nur die gröbere Struktur verleitete zu dieser Ansicht. Eine genauere Untersuchung mit starker Vergrößerung ergab sofort den großen Unterschied beider Epithelarten. Die Karzinomzellen waren reich an Protoplasma und besaßen einen großen, hell granulierten Kern, das präexistierende Parenchym wies nur kleine Zellen auf mit spärlichem Protoplasma und dunkel gefärbten, rundlichen Kernen. Die Untersuchungen Armand's bestätigten also vollauf die Befunde Borrmann's.

Besonders charakteristisch für die Ribbert'sche Lehre waren, nach Armand, die Stellen, an denen das Karzinom die Wandungen der Ausführungsgänge durchwachsen hatte. Hier war das Lumen zusammengepreßt, beide Epithelarten standen in direkter Berührung, beide deutlich voneinander zu unterscheiden, zumal das präexistierende Epithel abgeplattet und atrophisch war. An anderen Stellen hatten die Krebsmassen sich einen Weg in das Lumen der Ausführungsgänge gebahnt und sich hier unter erheblicher Erweiterung desselben vermehrt. Nie war jedoch ein Übergang dieser Epithelzellen in das Krebsepithel erkennbar, vielmehr sah Armand deutlich das Epithel der besetzten Ausführungsgänge abgeplattet an die Wand gedrückt, während das Lumen von den dunkel gefärbten Krebsmassen eingenommen wurde.

Nicht ganz so enthusiasmiert für die Ribbert'sche Lehre war Borst[2]) selbst. Er erkennt das Verdienst Ribbert's an (Bd. II, S. 689), auf eine große Reihe von Irrtümern aufmerksam gemacht zu haben, welche bei der Deutung von Übergangsbildern der normalen Epidermis in Krebszapfen unterlaufen sind. Auch der Hinweis Ribbert's auf Vorgänge, die sich im Bindegewebe abspielen, ist von großer Wichtigkeit, zumal man bis dahin in etwas einseitiger Art den Hauptnachdruck auf das Epithel gelegt hatte. Jedoch können, nach Borst, andererseits viele histologische Bilder nicht wohl anders gedeutet werden, als daß bei der Karzinomentwicklung ein aktives, geschlossenes und kontinuierliches Einwachsen der Keimschicht der Epidermis in das darunter gelegene Bindegewebe vorkommt, wenn auch zugegeben werden darf, daß infolge starker, entzündlicher Bindegewebswucherungen nicht selten Epithelien abgeschnürt und verlagert werden und für sich selbständig weiter wachsen.

Die Initiative bei dem ganzen Prozeß liegt, nach Borst, aber wohl sicher auf seiten des Epithels!

[1]) Die Entstehung und das Wachstum des Drüsenkarzinoms. I.-D. Würzburg 1902.

[2]) Die Lehre von den Geschwülsten, 2 Bde. (998 S., gr. 8° mit 63 Tafeln und 296 farbigen Abbildungen). Wiesbaden 1902. (Ein großartig ausgestattetes Werk!)

Die vorhandene Bindegewebswucherung kann die Wucherungsvorgänge des Epithels komplizierter gestalten, ohne daß sie aber wahrscheinlich eine direkte, ursächliche Bedeutung für das Zustandekommen der Epithelwucherung überhaupt hätte.

Hingegen bestätigt auch Borst die Ribbert'schen Befunde, daß das Wachstum des Krebses nicht durch Umwandlung der Nachbargewebe in Krebsmassen stattfindet, sondern daß der Tumor aus sich herauswachse; denn sonst müßten ja die Karzinomgeschwüre sich mehr flächenhaft verbreiten, was nicht der Fall ist. Der Tumor wächst durch Teilung und Vermehrung seiner Parenchymzellen und durch aktives Vorwärtsdringen und passives Verschlepptwerden der letzteren in die Umgebung und nach entfernter gelegenen Körperteilen[1])!

Die ganze Frage über die Entstehung des Krebses wurde wiederum von den Pathologischen Anatomen auf das histologische Gebiet hinübergeführt. Die Ätiologie spielte in dem nunmehr sich entspinnenden Streite keine Rolle mehr, die Gemüter platzten scharf aufeinander, seitdem Ribbert die alte, von Waldeyer, Thiersch u. a. begründete Lehre von der Art des Wachstums umzustoßen gewagt hatte.

Virchow hatte gelehrt[2]), daß das Wachstum des Krebses nicht von innen heraus stattfinde, sondern daß akzessorische Knoten entstehen, welche sich mit dem Mutterboden nachträglich vereinigen. Der akzessorische Knoten unterscheidet sich von dem disseminierten und metastatischen, nach Virchow, nur durch die geringere Entfernung vom Primärherd.

Die Skala der Bösartigkeit hängt, nach Virchow, davon ab, ob eine Geschwulst mehr akzessorische oder mehr metastatische Herde erzeugt.

Virchow[3]) glaubte also, daß das Karzinom aus einer größeren Summe von miliaren, oder größeren Einzelherden sich aufbaue, und diese Ansicht war bisher die allein maßgebende gewesen.

Ribbert's Lehre von der unizentrischen Entstehung des Krebses, von der aktiven Rolle, die das Bindegewebe bei der Entwicklung des Krebses spiele — allerdings nicht in dem Virchow'schen Sinn, daß aus dem Bindegewebe Epithelzellen sich bilden — hatte bei den Anhängern der Epithelialtheorie einen Sturm von Opposition erregt.

Einer der schärfsten Gegner der Ribbert'schen Theorie war G. Hauser.

Schon in seiner Monographie: Das Zylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms (vgl. S. 240) hatte er sich als eifriger Verfechter der Epithelialtheorie gezeigt.

Da Hauser in seinen späteren Polemiken[4]) gegen Ribbert vielfach auf diese Arbeit zurückgreift, müssen wir hier die wichtigsten Punkte, die Hauser zur Stütze der Epithelialtheorie und der Art des Wachstums des Krebses anführt, kurz erörtern.

[1]) Noch späterhin verteidigte Ribbert seine Anschauung, daß der Krebs aus sich herauswächst, und daß die biologische Veränderung des Epithels erst ein sekundärer Vorgang sei. (Vgl. H. Ribbert: Über den Pagetkrebs: Deutsche med. Wochenschrift, 1905, Nr. 31.)

[2]) Cellularpathologie, 1858, S. 405.

[3]) Vgl. auch Virchow's Archiv, Bd. 111, p. 21.

[4]) Virchow's Archiv, Bd. 138, 1891; Bd. 141, 1895, S. 485. Ziegler's Beiträge, Bd. 22, 1897, S. 587. Zentral-Bl. f. allgem. Pathologie, 1898, Bd. 9, S. 221.

Hauser leitete die Entstehung des Magenkarzinoms von dem präexistierenden Drüsenepithel der Schleimhaut ab, und zwar hatte er, im Gegensatze zu Ribbert, als ersten Beginn eine mehr oder minder hochgradige, adenomatöse Entartung beobachtet, welche durch bestimmte Veränderungen des Epithelbelages eingeleitet wird.

Also, das Primäre ist, nach Hauser, eine biologische Änderung des Epithels, die dadurch charakterisiert ist, daß zunächst das Protoplasma des Zellenteiles dichter und gesättigter als bei normalen Zellen erscheint. Mit Alaunkarmin färbt sich das Protoplasma außerordentlich dunkel und nimmt einen charakteristischen, blaßbräunlichen Farbenton an, auch die Kerne färben sich dunkler. Speziell beim Magenkrebs verschwinden die Becherzellen, die Schleimproduktion hört auf, die Labzellen werden durch Zylinderepithel ersetzt: dann tritt eine Wucherung des Epithels ein.

Aber alle diese Veränderungen haben für Krebs nichts Spezifisches, da man dieselben Vorgänge auch bei tuberkulösen Geschwüren beobachtet. Erst dann, wenn der Epithelbelag mehrschichtig geworden, und dabei die ursprünglich zylindrische Form verloren gegangen ist, tritt eine Verschmelzung des ganzen Epithelbelags und eine Unterbrechung des Drüsenlumens ein, und der ganze Drüsenschlauch erscheint als ein solider, säulenförmiger, aus polymorphen Zellen bestehender Körper, der das sog. Carcinoma solidum vorstellt.

Der weitere Verlauf dieser primären Epithelveränderung ist nun der, daß das Epithel der entarteten Schleimhautdrüse zuerst die Membrana propria des Drüsenschlauches, dann die Muscularis mucosae durchbricht, um sich in der Submukosa und den tieferen Gewebsschichten weiter auszubreiten.

Im Gegensatze zu Ribbert, behauptete also Hauser, eine Ansicht, die er auch in seiner späteren Arbeit vertrat, daß das Primäre bei der Krebsbildung in einer Entartung des Epithels bestehe, dieses bedinge eine Loslösung aus dem physiologischen Verbande. Das Epithel bekommt dadurch eine selbständige, gleichsam parasitäre Art.

Das Verhältnis des Bindegewebes zum Epithel bei der Krebsentstehung hatte schon Waldeyer (vgl. S. 233) zu ergründen versucht. Wie wir gesehen haben, hatte Waldeyer eine „periazinöse" oder intralobuläre und eine „interlobuläre" oder einleitende Bindegewebswucherung bei der Histogenese des Karzinoms unterschieden.

Zuerst tritt die einleitende Bindegewebswucherung auf, die oft schon jahrelang vor der eigentlichen Krebsbildung bestehen kann. Die periazinöse Wucherung ist, nach Waldeyer, der konstante Begleiter einer Wucherung der Epithelzellen selbst. Aber diese periazinöse Wucherung betrachtete Waldeyer als einen Prozeß von untergeordneter Bedeutung.

Auch Hauser hielt die bei der Krebsentstehung beobachtete Bindegewebswucherung für einen Prozeß sekundärer Natur. Es handelt sich, nach Hauser, um eine entzündliche Infiltration des Gewebes und um eine entzündliche Bindegewebsneubildung, die mit Waldeyer's „begleitende Bindegewebsbildung" identisch ist, im Gegensatz zur sog. „einleitenden Bindegewebsneubildung".

Hauser konnte diesen Prozeß beim Magenkarzinom genau verfolgen.

Durch das Eindringen des biologisch veränderten Epithels in die Muscularis mucosae entsteht eine kleinzellige, entzündliche Infiltration des submukösen Bindesgewebes. Die Epithelzapfen sind von einem

Leukozytenwall umgeben. Es entsteht zuerst eine Bindegewebsneubildung von weichem, kernreichem Granulationsgewebe (medullarer Charakter), welches dann in ein festes übergeht, das so fest werden kann, daß die Epithelzapfen atrophieren (Vernarbung). An der Peripherie aber wächst der Krebs weiter.

Chronisch entzündliche Reizzustände des Bindegewebes begünstigen, nach Hauser, eine Entartung des Epithels. Hauser leugnet auch nicht, daß bei diesem Prozesse eine Loslösung von Epithel vorkommen kann, hält diesen Vorgang aber nicht für unbedingt notwendig zur Krebsbildung, da auch Krebse beobachtet werden, bei denen von Anfang an das Bindegewebe sich passiv verhält.

Auch im Darmtraktus[1]) wollte Hauser genau beobachtet haben, daß der Beginn des Prozesses durch eine primäre Wucherung des Epithels eingeleitet wird, zu einer Zeit, in der das darunter liegende Gewebe der Submukosa noch keine Wucherung oder Durchwachsung der Drüsen zeigt. Erst später kommen Bindegewebswucherungen und Absprengungen von Epithelien zustande.

Den zweiten Streitpunkt zwischen Ribbert und Hauser bildete die Frage nach der Art des Wachstums des Karzinoms.

Hauser untersuchte die Verbreitungswege des Magenkarzinoms in den Lymphbahnen und glaubte den Nachweis führen zu können, daß innerhalb derselben die epithelialen Zellstränge in kontinuierlichem Wachstum sich weiter ausbreiten. Das Endothel der Lymphgefäße verhält sich passiv, geht durch Atrophie zugrunde, oder wandelt sich in Bindegewebe um. Späterhin erfolgt dann ein Durchbruch der Zellstränge in die Maschenräume des Bindegewebes.

Bei dieser Gelegenheit ist es auch von Interesse zu erörtern, wie die streitenden Parteien nun die Entstehung der Alveolen erklärten.

Virchow[2]) hatte bekanntlich zuerst gelehrt, daß alle Karzinome alveolär gebaut sind, und daß das Karzinom ein alveoläres, aus einem bindegewebigen Gerüst und einem zelligen Inhalte zusammengesetztes Gewebe sei. Die mit epithelioiden Zellen angefüllten Alveolen hat Virchow direkt als charakteristisch für Krebs hingestellt. Diese Alveolen kommen mitten im Bindegewebe vor und bilden, nach Virchow, allseitig abgeschlossene Hohlräume. Mit der Entwicklung von Epithel am ungehörigen Orte beginnt, nach Virchow, die Krebsbildung.

Wie kommen nun diese mit Epithelzellen angefüllten Alveolen, deren Anwesenheit bisher jeder Forscher bestätigt hatte, mitten in das Bindegewebe hinein, wenn man bisher ein von der Oberfläche ausgehendes, kontinuierliches Tiefenwachstum als die allein richtige Wachstumsart annahm?

Die Virchow'sche Lehre widersprach also anscheinend der Theorie von dem Tiefenwachstum des Krebses und war sehr geeignet, die Ribbert'sche Theorie zu stützen.

Allein schon Thiersch[3]) war der Ansicht, daß der Abschluß dieser Alveolen nur ein scheinbarer wäre.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 137, Heft III und: Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 55, 1895 (Festschrift für Zenker: Darmpolypen und Krebsentwicklung).
[2]) Virchow's Archiv, Bd. I, 1847 und Bd. 111, 1888.
[3]) Der Epithelialkrebs, S. 60.

Auch Hauser[1]) erklärte, daß die Virchow'sche Ansicht nicht richtig wäre. Die epithelialen Wucherungen liegen nicht in allseitig abgeschlossenen Hohlräumen, sondern vielmehr in einem das ganze Gewebe durchsetzenden, anastomosierenden Kanalsystem, welches zum Teil durch die normalen Lymphbahnen, oder durch die Bindegewebsspalträume präformiert ist, zum Teil durch die das Bindegewebe auseinanderdrängenden Krebskörper erst neu gebildet wird.

Die Alveolen sind, nach Hauser, nichts, als der Ausdruck von optischen Durchschnitten durch die einzelnen Verzweigungen dieses Kanalsystems bzw. der sie ausfüllenden, epithelialen Wucherung.

„Die sämtlichen das Gewebe durchsetzenden Wucherungen bilden, nach Hauser, ein reich verzweigtes vielfach anastomosierendes und mit zahlreichen, blind endigenden Ausläufern versehenes, aus lumenhaltigen Epithelschläuchen bestehendes Netzwerk bzw. Kanalsystem, welches mit den entarteten Drüsen in kontinuierlichem Zusammenhange steht und daher bei nicht ulzerierten Krebsen nach der Schleimhautoberfläche ebenso viele Ausführungsgänge besitzt, als die Anzahl noch erhaltener, entarteter Drüsen beträgt, von welchen die ganze krebsige Wucherung ihren Ursprung genommen hat."

In diesem unwiderleglich nachgewiesenen kontinuierlichen Zusammenhang der epithelialen Wucherungen mit den Schleimhautdrüsen erblickt Hauser den stringentesten Beweis für den epithelialen Ursprung und für das Tiefenwachstum des Krebses!

Die im Bindegewebe vorgefundenen, isolierten Krebskörper können, nach Hauser, nur auf metastatischem Wege dahin gekommen sein; denn sie sind stets scharf gegen das umgebende Bindegewebe abgegrenzt.

Lange Zeit war man sich nicht darüber einig, was man eigentlich unter einer Alveole versteht, und unter welchen Einflüssen dieselbe sich bildet. Klebs[2]) hielt an der Alveole im Virchow'schen Sinn, also an dem diskontinuierlichen Wachstum des Epithels, fest. Histologisch beginnt das Karzinom erst mit einer Metastase der Epithelien!

Wie wir gesehen haben, spielten die Epithelmetastasen (Absprengung) in der Ribbert'schen Theorie zuerst eine große Rolle, späterhin gab Ribbert allerdings einen Zusammenhang mit dem alten Epithel zu, aber nur in der Art, daß die subepithelialen Krebsalveolen und Stränge, welche sich bereits in der Tiefe des Gewebes verbreitet haben, sich mit den Leisten der normalen Epithelien so vereinigen, daß es den Anschein erweckt, als sei von ihnen ein Tiefenwachstum ausgegangen. Die Autoren, die ein Tiefenwachstum verteidigen, fassen diesen Prozeß aber, nach Ribbert, in einem falschen Sinne auf. Ribbert wollte bei einem Rektumkarzinom direkt beobachtet haben, daß die gewucherten Zylinderepithelschläuche von unten herauf die bedeckende Epidermis der Analhaut zerstörten.

In neuerer Zeit konnte auch Walter Petersen[3]) mittels der plastischen Rekonstruktion nach dem Born'schen Plattenverfahren[4]) den Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel nachweisen.

[1]) Das Zylinderepithelcarcinom usw., S. 66.

[2]) Allgem. Pathologie, 1889, S. 75.

[3]) Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 32, 1902, S. 543—654 und Bd. 34, S. 682—702.

[4]) Böhm-Oppel: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. Das Verfahren besteht in Anfertigung von Serienschnitten des Tumors, Aufzeichnung aller epithelialen Elemente bei einer bestimmten Vergrößerung, Aufklebung auf Wachstafeln, die dann ausgeschnitten werden; dabei müssen solche Epithelhaufen, welche zunächst keinen

Orth[1]) hielt zum Begriff „Alveole“ die Abgeschlossenheit nicht für notwendig, während Unna[2]) die Alveole als abgeschlossenen Hohlraum charakterisierte.

Die alveoläre Struktur des Krebses stammt, nach diesem Autor, aus der Zeit der Zupf- und der Pinselpräparate, während man bei der jetzigen Präpariermethode (Serienschnitte!) Alveolen, d. h., abgetrennte, isolierte Krebsnester, als Grundtypus der Geschwulst sehr selten findet.

Petersen unterscheidet Karzinome mit kontinuierlichem Wachstum, die er als retikuläre Karzinome bezeichnet, aber auch solche mit ausgesprochen alveolärem Typus, bei denen ein ungleichmäßiges, von vielen zerstreuten Punkten der Neubildung ausgehendes Wachstum stattfindet.

Den Begriff Alveole faßt Petersen im alten Sinn als eine abgeschlossene Bindegewebslücke auf.

Die Alveolenbildung konnte also weder für noch gegen die Ribbertschen Theorie verwertet werden.

In neuerer Zeit trat jedoch besonders D. v. Hansemann[3]) wieder der Ansicht Hauser's bei.

Nach Hansemann sind die Karzinome zunächst durchaus nicht alveolär gebaut.

Dieser alveoläre Bau, der von allen älteren Histologen hervorgehoben wurde, ist für die im Entstehen begriffene Geschwulst vielmehr eine Täuschung, die darauf beruht, daß die in Zusammenhang stehenden, nach allen Richtungen wachsenden Krebszapfen bei der Schnittführung in verschiedener Richtung getroffen werden, und dadurch als alveolär angeordnete Parenchyminseln erscheinen.

Das erste Wachstum des Karzinoms geschieht immer per continuitatem. Erst im weiteren Verlauf lösen sich an der Basis einzelne Zellen los, sie werden, entweder von dem entgegenwachsenden, jungen Granulationsgewebe abgetrennt, oder sie geraten durch Eigenbewegung in die Lymphspalten und Bahnen und erzeugen durch weitere Wucherung neue Geschwülste, entweder in unmittelbarer Umgebung der Muttergeschwulst, oder an entfernten Körperstellen. Dieses wirklich alveoläre Wachstum ist also im Grunde schon der Ausdruck einer Metastasenbildung!

Hauser wurde in der Bekämpfung der Ribbert'schen Lehren von einer großen Zahl von Forschern unterstützt.

Während Hauser sich aber hauptsächlich auf frühere Studien stützte, waren andere Forscher in der Lage, auf Grund neuer Untersuchungen gegen Ribbert aufzutreten.

Neben Hauser war einer der heftigsten Gegner der Ribbert'schen Theorie A. Notthaft[4]).

Ribbert hatte als Beweis für die Abschnürung der Epithelien aus dem normalen Muttergewebe angeführt die Gegenwart einer jungen Proliferationsschicht im Bindegewebe, unterhalb des Epithels bei ganz jungen Karzinomen und Eindringen dieser Schicht zwischen die einzelnen Epithelien.

Nach Notthaft fehlt nun bei vielen Karzinomen diese Wucherung des Bindegewebes.

In der Bindegewebswucherung glaubte Notthaft, ebenso wie viele andere Autoren, eher eine Schutzvorrichtung des Körpers gegen

Zusammenhang mit den übrigen zeigen, durch provisorische Wachsbrücken festgehalten werden, dann findet eine Zusammensetzung der Wachstafeln der Reihe nach statt. Die Dicke der Modelle muß der Vergrößerung entsprechend sein.

[1]) Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellschaft, III, p. 62.

[2]) Histopathologie der Hautkrankheiten, p. 674.

[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. X/1911, S. 35.

[4]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 51, 1895, p. 555ff.

den eindringenden Feind, als einen primären, aktiven Vorgang zu erblicken, der zum Beginn der Krebsbildung führe.

Ein fernerer Beweis gegen die Ribbert'sche Theorie ist, nach Notthaft, die Tatsache, daß die Bindegewebswucherung gerade immer nur so weit reicht als die Epithelwucherung. Da, nach Ribbert, nun die Bindegewebswucherung die Hauptursache sei, so müßte das Bindegewebe über die Grenze des Karzinoms wuchern, das ist aber nicht der Fall, es ist daher die Bindegewebswucherung abhängig von der Epithelwucherung.

Das Verhältnis des Epithels zu dem darunter liegenden Bindegewebe hatte auch schon vor Ribbert viele Forscher beschäftigt.

Die Frage: „Hat das Epithel oder das Bindegewebe eine führende Rolle bei der Krebsbildung" hatte schon Thiersch berührt. Auspitz[1]) hatte dann zuerst die aktive Rolle des Epithels bei Bildung von Papillarkörpern beschrieben, dann hatte Hanau[2]) durch seine erfolgreichen Impfungen, auf die wir noch zurückkommen werden, die Bedeutung des Epithels für die Krebsbildung bewiesen. Auch A. Steiner[3]) hat den formativen Einfluß des Epithels auf das biologisch tiefer stehende Bindegewebe nachgewiesen durch die Beobachtung, daß in ulzerösen Hohlräumen auf der Binnenfläche unter dem eingewucherten, sie auskleidenden Epithel die Bildung von Papillarkörpern möglich ist. Durch den Einfluß des darüber gewucherten Epithels kann, nach Steiner, eine bindegewebige, d. h. granulationsgewebige Schicht zur Bildung eines Papillarkörpers, event. sogar eines hyperplastischen, ja sogar eines papillomatösen Körpers veranlaßt werden.

Alle diese Beobachtungen zeigten, daß das Epithel bei der Krebsbildung in vielen Fällen eine aktive Rolle spielt, und daß die Ribbertsche Theorie in ihrer Verallgemeinerung nicht existenzberechtigt ist.

Schon Perewerseff[4]) hatte bei der Entstehung des Magenkarzinoms auf das Verhältnis zwischen Epithel und Bindegewebe hingewiesen und, sowohl eine Hypertrophie des Epithels, als auch eine solche des Bindegewebes beobachtet, doch hielt er letztere nur für eine Folge des ersten Prozesses.

Auch Birch-Hirschfeld[5]) wendet sich gegen die Ribbert'schen Lehren; denn, wenn Ribbert's Theorie richtig wäre, dann würde ja jede atypische Epithelwucherung an der Grenze von Granulationsgewebe ein beginnendes Karzinom darstellen, wenn die Isolierung von Epithelien an sich zur Krebsbildung ausreichte.

Birch-Hirschfeld verteidigt auch das direkte Tiefenwachstum des Karzinoms ohne vorausgegangene Metastasierung des Epithels. Eine zellige Infiltration im Bindegewebe, an der Grenze sich entwickelnder Krebse, ist auch nicht immer nachweisbar, wohl aber der Zusammenhang der in die subepithelialen Gewebe hineinsprossen-

[1]) System der Hautkrankheiten. Wien 1881. S. 115.

[2]) Fortschritte der Medizin, 1889, Bd. VII, S. 321.

[3]) Virchow's Archiv, Bd. 119, S. 307. (Aus der Hanau'schen Klinik: Neun Beispiele für den formativen Einfluß des Epithels auf das Bindegewebe. Entstehung papillärer Bildungen auf wunden Flächen unter dem Einfluß darüber gewucherten, von normal papillenführender Oberfläche stammenden oder papillomatösen Epithels (drei Fälle).)

[4]) Recherches sur l'origine et la propagation du carcinome épithélial de l'estomac: Journ. de l'Anatomie, 1871, T. X, p. 337.

[5]) Lehrbuch der pathol. Anatomie. Leipzig 1896. Bd. I, S. 271.

den Krebszapfen mit Drüsenschläuchen und interpapillären Zellkörpern direkt erkennbar.

Dieselbe Anschauung vertraten auch E. Ziegler[1]) und H. Schmaus[2]).

Ribbert's Lehre, daß das Karzinom aus sich herauswachse, wurde auch von Zahn[3]) angegriffen, der sich auf den Virchow'schen Standpunkt (vgl. S. 388) stellte, indem er behauptete, daß das Wachstum des Karzinoms nach der Peripherie hin nicht nur durch eine Vermehrung der Geschwulstzellen stattfinde, sondern auch durch eine krebsige Entartung des bis dahin normalen Epithels.

Um nun unterscheiden zu können, ob eine sekundäre Verwachsung von krebsigen Wucherungen mit dem normalen Epithel, oder eine fortschreitende, krebsige Entartung vorliegt, hielt Lubarsch[4]) die Untersuchung, ob das normale Epithel unmittelbar an die Krebsentwicklung angrenzt, oder ob ein allmählicher Übergang stattfindet, von großer Wichtigkeit. Nur in letzterem Falle könnte man, nach Lubarsch, von einer krebsigen Entartung ursprünglich normalen Epithels sprechen.

Untersuchungen nach dieser Richtung hin hatte W. Liebert[5]) angestellt, der zu folgendem Ergebnis kam:

1. Sekundäre Verschmelzungen von Karzinom mit normalem Deck- und Drüsenepithel kommen am Rande der Tumoren häufiger vor als man bisher angenommen hat.
2. Bei peripherem Wachstum des Karzinoms spielt das Höhenwachstum — die sekundäre Vereinigung der Karzinomzapfen mit gesundem Epithel und darauf folgender Zerstörung desselben — eine große Rolle.

Eine eigenartige Auffassung von dem Verhältnis zwischen Epithel und Bindegewebe und der Bedeutung des letzteren für die Krebsbildung hatten die französischen Forscher.

Nach Fabre Domergue[6]) findet das Wachstum des Krebses auf verschiedene Arten statt. Zunächst unterscheidet er eine „Propagation par transformation", indem er die Ansicht vertritt, daß gesundes Gewebe in krebsiges sich umwandeln kann, eine Theorie, die bekanntlich Cohnheim verteidigte und Ribbert bekämpfte. Ein anderer Weg des Wachstums ist die „Propagation par irruption". Diese Theorie entspricht der Ribbert'schen Lehre von dem unizentrischen aus sich herauswachsenden Tumor; denn Domergue erklärt diesen Wachstumsmodus durch Proliferation der eigenen Tumorzellen, die die gesunden Zellen verdrängen und sie zur Atrophie bringen, ohne sie umzuwandeln. Dann unterscheidet aber Domergue eine „Propagation par prolifération conjonctive préparatoire", d. h. die beweglichen Bindegewebszellen des benachbarten Tumors zerstören die gesunden Zellen und bilden eine Entzündungszone, in welche später die Tumorelemente eindringen.

Während die Gegner Ribbert's die Bindegewebswucherung als Abwehrmaßregel des Organismus ansahen, gleichsam als einen Schutzwall (Notthaft vgl. S. 390), betrachteten die französischen Forscher

[1]) Lehrbuch der allg. und spez. pathol. Anatomie. Jena 1898. 9. Aufl., Bd. I. S. 383ff. und 466.

[2]) Grundriß der pathol. Anatomie. Wiesbaden. 4. Aufl., S. 184.

[3]) Deutsche Chirurgie. Allgemeine Geschwulstlehre. Stuttgart 1896. Lieferung 22.

[4]) Lubarsch und Ostertag: Ergebnisse d. allgem. Pathologie, Jahrg. II, 1895.

[5]) Beiträge zur klin. Chirurgie, 1900, Bd. 29, S. 35.

[6]) l. c. S. 373.

die Bindegewebsaffektion als einen Vorposten des Karzinoms. In dieser Beziehung nähern sich die französischen Autoren[1]) wieder der Ribbertschen Theorie.

Das Wachstum „par transformation" war zuerst von Cornil[2]) im Jahre 1865 beschrieben worden, der alle Stadien der Umwandlung der Drüsenschläuche der Magenschleimhaut in Tumormasse beobachtet haben wollte.

Diese Art des Wachstums wurde in Frankreich 20 Jahre lang als maßgebend anerkannt. Dann aber verlegten Hermann und Lesur[3]) beim Mammakarzinom den Beginn des Prozesses in das Innere der Azini. Die Epithelien durchbrechen die Wand der Azini und wuchern in das Stroma, und zwar dorthin, wo der geringste Widerstand vorhanden ist.

Fabre-Domergne nun behauptete, daß das Wachstum des Tumors „par transformation" nur beim Primärtumor vorkäme, während die Metastase „par irruption" sich weiter verbreitete.

Dieselbe Ansicht vertrat auch vor Domergne schon Cristiani[4]).

Für die Beurteilung aller eben erörterten Streitfragen war es von größter Wichtigkeit, das Karzinom in seinen allerersten Anfängen zu studieren. Nun war und ist dies keine leichte Aufgabe. Die meisten, angeblich in den allerersten Stadien untersuchten Krebse zeigen fast alle schon ein vorgeschrittenes Stadium, andererseits ist man bei der Auffindung einzelner verdächtiger Zellen seiner Diagnose nicht sicher, ob man es mit einem beginnenden Krebs zu tun hat.

An mannigfachen Untersuchungen hat es in dieser Beziehung nicht gefehlt.

Schon in früheren Zeiten bemühte man sich, den ersten Beginn der Krebsbildung nicht nur klinisch, sondern auch anatomisch resp. histologisch festzustellen.

So schilderte z. B. Montgomery[5]) den Anfang des Uteruskrebses. Klinisch hielt er lanzinierende Schmerzen im Kreuz bis in die Knie und einen Fluor für charakteristisch, anatomisch die Anschwellung der Ovula Nabothi, welche sich wie Schrotkörner anfühlen.

Als man dann sich immer mehr und mehr des Mikroskops zur Untersuchung bediente, bemühte man sich auch, den allerersten Anfang des Krebses histologisch zu erkennen.

So beschrieb z. B. Förster[6]) als ersten Beginn des Karzinoms das Auftreten von „freien Kernen", wobei er schon die Beobachtung machte, daß die Zellen der normalen Gewebe sich nicht bei der Bildung der karzinomatösen Kerne und Zellen beteiligen, sondern durch das Wachstum des Karzinoms zur Atrophie gebracht werden.

Also, schon hier finden wir das unizentrische Wachstum des Krebses, wie es späterhin Ribbert lehrte, beschrieben. Nur wußte man

[1]) Quénu et Mayor: De l'artérite chronique dans le cancer (Revue de Chirurgie, 1881, p. 986). Francotte et de Rechter: Recherches expérimentales sur le cancérisme (Bullet. de l'acad. de médécine de Belgique, 1892 und: Contribution aux altérations des nerfs dans les tumeurs carcinomateuses: Annales de la Soc. méd. chirurg. du Brabant, 1895).

[2]) Journ. de l'Anatomie, 1865.

[3]) Contribution à l'Anatomie des épithéliomas de la mamelle (Journ. de l'Anatomie, 1885. T. XXI).

[4]) Recherches sur les tumeurs malignes des muscles striés (Arch. de Physiologie, 1887, p. 107).

[5]) Dubliner Journal, 1842.

[6]) Illustrierte med. Zeitung, 1853, II, 12 und III, 2.

damals noch nicht, auf welche Weise sich aus diesen freien Kernen Zellen entwickelten.

Man beobachtete nur, daß aus dem Kern selbst sich oft ein Bläschen bildete. Man war auch in der histologischen Technik damals noch im allerersten Beginn; denn als einziges chemisches Reagens kannte man zu dieser Zeit eigentlich nur die Essigsäure.

Wir haben dann vorhin auseinandergesetzt, wie Virchow, Waldeyer und seine Schüler das multizentrische Entstehen und Wachsen des Karzinoms lehrten, eine Lehre, die auch Hauser verteidigte, indem er behauptete, daß der erste Beginn des Krebses sich aus multiplen, dicht gedrängt liegenden, mikroskopischen Erkrankungsherden, zwischen denen noch normale Drüsen liegen, entwickle.

Genauer verfolgt haben diesen Vorgang beim Magenkarzinom, außer Hauser, besonders Zahn[1]), O. Israel[2]), Lubarsch[3]) u. a.

Nach diesen Autoren beginnt das Karzinom am Fundus zunächst mit der Umwandlung einiger Epithelzellen einer Magendrüse, die in drüsenartigen Zellsträngen aktiv in die Submukosa hineinwuchern, die Muscularis mucosae durchsetzen und sich verzweigend weiter wuchern, bis sie in die Lymphbahnen einbrechen und zu Metastasenbildungen Veranlassung geben. Allmählich nun verändern sich auch die angrenzenden Magendrüsen in ähnlicher Weise. Es entsteht also das Karzinom nach diesen Autoren multizentrisch.

Nun kam Ribbert mit seiner Lehre von dem unizentrischen Entstehen und Wachstum des Krebses, eine Lehre, die, wie wir gesehen haben, schon in den ersten Anfängen der mikroskopischen Periode aufgestellt worden war, die aber jetzt eine wahre Hochflut von Schriften für und gegen diese Theorie zur Folge hatte.

Schon vor Ribbert's Theorie suchte man an ganz jungen Karzinomen die Frage zu entscheiden, ob bei der Krebsentwicklung zuerst das Bindegewebe oder das Epithel erkranke. Im allgemeinen verlegte man die primäre Erkrankung in das Bindegewebe. So beschrieb z. B. H. Bindeman[4]) ein haselnußgroßes Karzinom des Pylorus, von der Mukosa ausgehend, mit feinen Lymphdrüsen in der Umgebung und von alveolärem Bau. Zu gleicher Zeit bestand aber auch eine polypöse Wucherung der Magenschleimhaut, die sich in ihrer ganzen Ausdehnung in einem Reizzustande befand. Bindeman steht nicht an, diese proliferierende Gastritis als das Primäre bei der Krebsentwicklung anzusprechen.

Auch J. E. Alberts[5]) sieht als ersten Beginn des Krebses eine chronische Entzündung des Bindegewebes der Kutis an, eine einfache „Pachydermia verrucosa“. Erfolgt keine Rückbildung, dann entstehen auch Sekretionsanomalien und andere Veränderungen des Epithels, z. B. eine massenhafte Epithelbildung mit vollkommener und unvollkommener Verhornung und mit bleibender Unreife des Hautepithels. Sobald aber, sagt Alberts, die Tendenz des Epithels sich erklärt nach der anderen, unteren Seite hin, sobald die Blutgefäße sich strotzend erweitern, die Umgebung mit roten und weißen Blutkörperchen überschwemmen, sobald die untere Zylinderzellenschicht der Epidermis einen gegen das dehis-

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 117, 1889, S. 209.
[2]) Berliner klin. Wochenschr., 1890, Nr. 29.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 111, S. 280.
[4]) Ein Fall von Magenkrebs, I.-D. Berlin 1884.
[5]) Deutsche Medizinalzeitung, 1890, S. 1013.

zierende, von klaffenden Lymphspalten durchsetzte Bindegewebe gerichteten offensiven Grenzkrieg äußert, und Epithelzapfen aussendet, welche das Bindegewebe in der Richtung der Gefäße durchsetzen — dann, sagt Alberts, hat die Krebsbildung begonnen.

Andere Autoren hinwiederum, die Gelegenheit hatten, ganz junge Krebse zu untersuchen, bestritten, daß der primäre Beginn der Krebsbildung im Bindegewebe zu suchen wäre.

So beobachtete z. B. Zahn[1]) ein halberbsengroßes Plattenepithelkarzinom an der hinteren Muttermundslippe. An der Grenze von Tumor und Uterus sah Zahn eine entzündliche Gewebsreaktion, jedoch betont Zahn ausdrücklich, daß die entzündlich gewucherten Bindegewebszellen nicht, wie Virchow behauptete, das Anfangsstadium des Krebses darstellen, ebensowenig wie dicke Bindegewebszellen sich in epitheliale Gebilde umwandeln. Die Karzinomzellen sind, nach Zahn, erste Abkömmlinge der präexistierenden Epithelien.

Zu denselben Anschauungen kam auch Zahn durch die Untersuchung eines kirschkerngroßen Karzinoms an der Hinterwand des Pylorus, das seinen Ausgang von den Drüsen der Muskularis nahm.

Auch O. Israel[2]) hatte Gelegenheit, ein ganz junges Magenkarzinom zu untersuchen, doch waren alle die bisher mitgeteilten Beobachtungen über den allerersten Beginn der Krebsbildung schon hinaus.

Ein sehr frühes Stadium der Krebsbildung beschrieb Schuchardt[3]) bei einem Lippenkarzinom, das makroskopisch nur einen harten, fest aufsitzenden Schorf hatte, mikroskopisch aber eine Verdickung der Epidermis, Verlängerung der Epithelleisten und Papillen und eine zellige Infiltration des Bindegewebes zeigte. Ribbert hielt diesen Prozeß jedoch für eine einfache Pachydermie.

Ganz scharf gegen die primäre Beteiligung des Bindegewebes bei der allerersten Krebsbildung sprach sich, wie wir vorhin schon (vgl. S. 391) erörtert haben, Notthaft[4]) aus. Er stützte seine Behauptung auf die Untersuchung eines ganz jungen Karzinoms der Harnblase in seinem allerersten Anfang. Dieses bestand in einer Einsenkung des stark verdickten und morphologisch bedeutend veränderten Epithels in die noch unversehrte Submukosa. Eine Bindegewebswucherung ließ sich nirgends nachweisen. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe war völlig scharf.

Dieselben Beobachtungen machte Notthaft auch an einem makroskopisch nicht wahrnehmbaren Uteruskrebs und an stecknadelkopfgroßen Knötchen im Ileum. Niemals fand er eine primäre Bindegewebswucherung.

Die Bindegewebswucherung ist, nach Notthaft, wie wir schon oben erwähnt haben, ein sekundärer Prozeß. Die Wucherung reicht nicht weiter, als wie das Epithel eindringt, auch bei Metastasen erfolgt um die verschleppte Krebszelle die gleiche Bindegewebswucherung.

Auch Bozzi[5]) konnte den ersten Anfang eines aus einer Psoriasis buccalis sich entwickelnden Zungenkarzinoms beobachten, als dessen Beginn er eine primäre Entartung des wuchernden Epithels ansah. Doch

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 117, 1889, p. 209.
[2]) Berliner klin. Wochenschr., 1890, 29.
[3]) Langenbeck's Archiv, Bd. 43, 1892 (Jubiläumsheft), S. 255.
[4]) Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 54, S. 535.
[5]) Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. XXII, p. 392.

hielt Ribbert auch diese Befunde schon für zu weit vorgeschritten, um ein Urteil über den ersten Beginn abgeben zu können, während Hauser[1]) die von Ribbert als allererstes Stadium eines Schleimhautkarzinoms des Magens beschriebenen Magendrüsen (vgl. S. 379) schon für krebsig entartet hielt.

Einen äußerst interessanten Beitrag zu dieser Frage lieferte Hermann Jenny[2]).

Bei Gelegenheit von Impfversuchen auf Ratten, auf die wir späterhin noch zurückkommen werden, konnte Jenny auch die kleinsten, mikroskopisch erkennbaren Herde beobachten an Schnitten, die mit Alaunkarmin gefärbt waren. An einem Präparat der oberflächlichen Schicht des Netzes und deren Nachbarschaft konnte Jenny als kleinsten Karzinomherd zwei mehrkernige Epithelzellen im Stroma des Peritoneums, anstatt des an dieser Stelle fehlenden, endothelialen Ueberzugs konstatieren (vgl. Fig. 11, S. 397).

Diese Epithelien standen nicht wie normales Epithel pallisadenartig. Jenny verfolgte nun weiter die Entwicklung des Karzinoms zu einem Epithelbalken und Knötchen bis zu den komplizierten Formen.

Zuerst faßt also das Epithel auf dem Peritoneum Fuß, und sitzt dem Stroma auf, das Endothel fehlt an der Stelle, die mit dem pathologischen Epithel in Verbindung steht. Schon in einem sehr frühen Stadium geht das aufgepflanzte Epithel eine atypische Wucherung ein, die zu einem knötchenförmigen Epithelherd führt; die inneren Zellen tendieren schon sehr früh bei weniger dicker Schichtung zur Verhornung, die zentral beginnt. Benachbarte Epithelherde fließen zusammen und zeigen eine Neigung zu peripherer Sprossenbildung. Das peritoneale Bindegewebe reagiert mit Zellwucherung und mit Neubildung von Kapillaren, besonders in der Umgebung des Knötchens, bildet einen Wall um dasselbe und ist in der Mitte des Knötchens frei in einer Mulde eingelagert. Ferner beobachtete Jenny als ersten Anfang Knötchen, die in der Substanz des Peritoneums durch Ablagerung einer entwicklungsfähigen Krebsepithelzelle an einem Punkte in der Substanz des Bauchfellstromas sich gebildet hatten. Auch auf dem Lymphwege an diese Stelle gelangte Krebsepithelzellen bildeten solche Knötchen, die durch Epithelzapfen, welche zuerst gleichmäßig wachsen und in das Bindegewebe eindringen, entstehen.

Also auch, nach Jenny, ist die Verschleppung des Epithels die Hauptsache, der Bindegewebsprozeß ein sekundärer.

Das Krebsepithel zeigt, nach Jenny, von Anfang an eine abnorme spezifisch morphologische Wachstumstendenz, was z. B. bei einer Thierschschen oder Reverdin'schen Epitheltransplantation auf Wunden nie der Fall ist, und zwingt das Bindegewebe zur Bildung eines Krebsgerüstes!

Nach Jenny dringt also das Epithel sehr bald rücksichtslos in das Nachbargewebe ein, obschon es nach der freien Fläche zu, weit mehr Raum hätte. Das Krebsepithel zeigt mithin schon von Anfang an unter mechanischen Bedingungen, die ein normales Epithelwachstum gestatteten, eine abnorme, spezifisch morphologische Wachstumstendenz.

Obwohl nun Lubarsch in bezug auf die Jenny'schen Beobach-

[1]) Vgl. Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, 1898, Bd. 9, S. 221ff.

[2]) Beiträge zur Lehre vom Karzinom (aus dem Hanau'schen Laboratorium in Zürich): Archiv f. klin. Chirurgie, 1896, Bd. 51, S. 269.

tungen den nicht unberechtigten Einwand machte, daß es sich um Metastasen handelte, da ja die Impfkarzinome nicht von normalen, sondern von Krebszellen abstammen, legte Hauser[1]) doch den Jenny'schen Versuchen eine fundamentale Bedeutung bei für den Beweis der primären, biologischen Entartung des Epithels noch im geschlossenen Epithelverbande.



Fig. 11.

Aus Jenny, Beitr. zur Lehre vom Karzinom, Arch. f. klin. Chir., Bd. 51. (Zeiß: Oelimmers. 1/12, Oc. I.) Präparat von der oberfl. Schicht des Netzes und deren Nachbarschaft. a_1 a_2 = 2 Krebszellen, *b b* = Endothelien, *c c* = Kapillaren, z. T. mit Blutkörperchen (*e*) gefüllt, *f f* = Fettzellen des Peritoneums, *s* = Stroma des Peritoneums, *t t* = Septa und Bindegewebsstreifen zwischen den Fettzellen, *o* = oberflächliche Schicht des Peritoneums.

Durch diese Versuche wäre, nach Hauser, die Ribbert'sche Theorie vollständig widerlegt worden.

Bis in die jüngste Zeit hinein beschäftigte die Ribbert'sche Theorie alle Krebsforscher, und wenn auch Gussenbauer noch auf dem 31. Chirurgenkongreß (1902) ganz resigniert aussprach, daß wir die ersten Wachs-

[1]) Zentr.-Bl. f. allgem. Pathologie, Bd. X, 2 und 3.

tumserscheinungen des Karzinoms nicht kennen, sondern, daß wir es mit einem gewordenen Gewebe zu tun haben, so ließen sich doch andere Forscher nicht dadurch zurückschrecken, indem sie auf neuen Wegen diese Frage zu lösen suchten.

Vor allem bemühte sich in neuerer Zeit Petersen, alle Fragen, die sich an die Ribbert'sche Theorie knüpften, mittels des schon oben (S. 389) erwähnten Plattenverfahrens zur Lösung zu bringen.

Wir haben an dieser Stelle schon erwähnt, wie Petersen das Verhältnis der Alveolen zur Ribbert'schen Theorie mittels seines Verfahrens zu erklären versuchte. Besonders untersuchte Petersen die Randpartien[1]), um mittels des Plattenmodellverfahrens die Unabhängigkeit der krebsigen Randwucherung von dem Haupttumor nachzuweisen.

Petersen fand nun bei diesem Verfahren, daß die, je von einem Zentrum ausgehende Epithelmasse einen einheitlichen Stamm mit dendritischen Verzweigungen bildet. Alle die scheinbar isolierten, im Bindegewebe liegenden Epithelinseln besitzen irgendwo eine Verbindungsbrücke mit diesem Hauptstamm. Abgeschlossene Alveolen sind, nach Petersen, sehr selten.

Petersen ist der Ansicht, daß es, sowohl einen unizentrischen, als auch einen multizentrischen Beginn des Karzinoms gäbe.

Im ersten Falle beginnt die Epithelwucherung an einer Stelle, greift von hier zerstörend auf die ganze Umgebung und auf das Nachbarepithel um sich. Dabei können nun leicht Bilder entstehen, die eine aktive Wucherung dieses nur passiv zerstörten Nachbarepithels vortäuschen.

Bei der multizentrischen Entstehung des Karzinoms beginnt die Epithelwucherung an verschiedenen Stellen, und die verschiedenen Epithelmassen treten erst sekundär miteinander in Verbindung. Mikroskopisch ist dieser Vorgang schwer zu verfolgen, sehr gut aber durch das Plattenmodell.

Das multizentrische Entstehen des Karzinoms ist, nach Petersen, ein Beweis dafür, daß der erste Beginn des Karzinoms im Epithel, und nicht im Bindegewebe zu suchen ist*).

Petersen beobachtete beide Wachstumsarten bei einem Alveolarkarzinom.

Petersen konnte durch seine Modelle zwei Gruppen von Wachstumserscheinungen des Karzinoms unterscheiden:

1. Eine rein retikuläre Art (vgl. S. 390) mit kontinuierlichem Wachstum.
2. Eine echte, alveoläre Form mit diskontinuierlicher Wachstumsart, die von einigen Autoren (Klebs, Domergue u. a.) als die einzig typische Art des Karzinomwachstums hingestellt worden war. Beide Gruppen können nun sowohl unizentrisch als multizentrisch auftreten, so daß man es also mit vier Arten von Wachstumserscheinungen beim Karzinom zu tun hat:
   1. Unizentrisch retikulär. 2. unizentrisch alveolär. 3. multizentrisch retikulär. 4. multizentrisch alveolär.

Insoweit läßt also Petersen auch die Ribbert'sche Theorie gelten.

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 164. 1901, S. 570 (Über den Aufbau des Carcinoms und seine plastische Darstellung) und l. c. S. 389.

*) Vgl. auch D. v. Hansemann: Zeitschrift f. Krebsforschung. Bd. III 1905. S. 562. Rindfleisch: Verhandl. der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg. Bd. 37.

In bezug aber auf das Bindegewebe kommt Petersen zu dem Ergebnis, daß es bei der Krebsbildung nicht die führende Rolle habe, wie Ribbert annimmt, da Petersen an seinen Modellen nur eine ganz geringe Bindegewebswucherung konstatieren konnte. Die primären Epithelveränderungen wären doch das Maßgebende. Petersen hält die Bindegewebsbeteiligung für einen koordinierten, daneben auch für einen subordinierten, aber nicht im Ribbert'schen Sinn für einen supraordinierten Vorgang.

Petersen definierte das Karzinom als eine Grenzverschiebung zwischen Epithel und Bindegewebe. Physiologisch findet man, nach Petersen, diesen Vorgang z. B. bei den Haaren, Hautdrüsen und Zähnen (Einstülpung von Epithel ins Bindegewebe!)[1]. Bei allen diesen Vorgängen findet man stets zuerst eine Epidermiswucherung, während die Bindegewebswucherung keine konstante Erscheinung ist. Nur bei der Entwicklung der Zahnleisten bei den Selachiern fand Laaser[2]) schon sehr frühzeitig eine starke Ansammlung von Mesenchymzellen unter der noch sehr wenig angedeuteten Zahnleiste, aber in allen übrigen Prozessen spielt das Bindegewebe höchstens, wie Petersen sich ausdrückt, eine koordinierte, aber doch auch eine aktive Rolle, wobei die beiden Zellarten sich gegenseitig durchwachsen.

Das Plattenmodellierverfahren wurde auch von Honda[3]) (Tokio) angewendet, um den Aufbau und das Wachstum des Karzinoms in bezug auf seine Metastasen zu studieren. Honda fand nach dieser Methode, daß die Parenchyminseln nicht in abgeschlossenen Alveolen lagen, sondern zusammenhängende Massen bildeten. Das Wachstum fand durch kontinuierliche Epithelwucherung in der Peripherie und durch Verschmelzung der kleinen Metastasen der nächsten Umgebung statt.

Das Ergebnis aller dieser Untersuchungen war also, daß die Ribbertsche Behauptung von der führenden Rolle des Bindegewebes nicht anerkannt wurde, während die unizentrische Entstehung nicht widerlegt werden konnte; das Tiefenwachstum jedoch wurde von Ribbert bis in die jüngste Zeit hinein bekämpft.

In dieser Beziehung fand Ribbert auch eine kräftige Unterstützung durch Borst[4]). Wenn dieser Autor auch, wie wir gesehen haben (S. 385), in bezug auf die Rolle, die das Bindegewebe bei der Krebsentstehung spielt, sich nicht ganz auf die Seite von Ribbert stellen konnte, so vertrat er doch vollständig die Ansichten Ribbert's in bezug auf die Art des Wachstums.

Borst suchte die Einwände der Gegner von Ribbert's Theorie zu widerlegen.

Zunächst wendet er sich in seinem großen Geschwulstwerk[5]) gegen Virchow's Ansicht über die Entstehung des Krebses aus dem Bindegewebe.

Wenn Karzinome, sagt Borst, mitten im Bindegewebe vorkommen, dann kann es sich entweder um Endotheliome handeln, oder um verlagerte Epithelkeime, oder um Metastasen, bei denen der Primärherd sehr klein ist, und bei der Sektion nicht gefunden worden ist. (Ich er-

[1]) Vgl. auch Feiertag: Über die Bildung der Haare. I.-D. Dorpat 1875. Maurer (Feder- und Haaranlagen). Morphol. Jahrb., Bd. 18, S. 717.

[2]) Anat. Anzeiger, 1900, p. 479.

[3]) Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, 1902, Bd. XIII, Heft 8/9.

[4]) Vgl. l. c. S. 385.

[5]) Bd. II, S. 656.

innere hierbei nur an die oft sehr kleinen Prostatakrebse, die in der Regel sehr große Knochenmetastasen im Gefolge haben[1].)

Dann bemühte sich Borst, die Hauser'schen Einwände gegen die Ribbert'sche Theorie zu widerlegen. Ein abnormes Wachstum von Drüsen kommt, nach Borst, zwar vor. Ferner sind entzündliche, produktive Prozesse im Bindegewebe bei beginnendem Schleimhautkrebs häufig vorhanden, können aber auch fehlen. In den Rändern von älteren, ulzerierten Schleimhautkrebsen kommt überaus häufig eine Verbindung von krebsigen Drüsen oder soliden Krebszapfen, welche von unten her an die normalen Drüsen heranwachsen, mit den letzteren zustande, wodurch Bilder erzeugt werden, die als ein atypisches Tiefenwachstum der normalen Drüsen gedeutet werden können; man kann aber genau beobachten, daß sich der Krebskörper oft nur an die Fundi der betreffenden Drüsen dicht anlegt, an der Drüse selbst vorbeizieht und im periglandulären Bindegewebe zwischen die normalen Drüsen in der Schleimhaut nach oben bis an die Oberfläche weiter wächst.

Eine fortgesetzte, krebsige Umwandlung der normalen Drüsen in der Umgebung eines vollentwickelten Schleimhautkrebses kommt nicht vor. Die Grenze gegen die normale Schleimhaut ist oft scharf.

Betrachten wir nun das Ergebnis aller dieser Untersuchungen für und wider die Ribbert'sche Theorie, so muß man unbedingt zugeben, daß die Ergebnisse, soweit sie die primäre Rolle, die das Bindegewebe nach der Ribbert'schen Theorie spielen soll, betrifft, eher zuungunsten als zugunsten derselben gedeutet werden können. Allgemein sprach man dem Epithel die Hauptrolle bei der Krebsentstehung zu. Hingegen sprechen für die Art des Wachstums ebensoviele gewichtige Gründe für als auch gegen die Ribbert'sche Theorie, und man kann wohl sagen, daß die Streitfrage auch heute noch nicht erledigt ist.

Wir haben die neueren Forschungen in bezug auf das Verhältnis zwischen Epithel und Bindegewebe bei der Histogenese des Karzinoms schon an einer anderen Stelle besprochen (vgl. Bd. II, S. 46ff.). Man hatte besonders Gelegenheit diese Verhältnisse bei den durch Teer usw. experimentell erzeugten Karzinomen genau zu verfolgen, und verweisen wir auf die an dieser Stelle gemachten Ausführungen (Bd. II, S. 146, 167 usw.).

In bezug auf die Ribbert'sche Lehre herrschen zurzeit folgende Anschauungen:

Die Lehre Ribbert's, daß bei der Entstehung des Karzinoms die **subepitheliale Bindegewebswucherung** (vgl. S. 380) der **Primärvorgang** sei, wird teils bestätigt, teils bestritten.

Oscar Wyss[2]) konnte die Theorie Ribbert's gelegentlich der Untersuchung eines Röntgenkarzinoms bestätigen. Es wurden in den Endarterien der Subkutis erhebliche Gefäßverengerungen gefunden, die z. T. einem Verschluß gleichkamen.

Durch diese Gefäßverengerungen, die, nach Wyss, als das Primäre anzusehen sind, wird das darüber liegende Epithel allmählich von der Blutversorgung abgeschnitten und aus dem Körper ausgeschaltet.

Auch Borst[3]) ist in jüngster Zeit auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen beim Teerkrebs zu der Überzeugung gelangt, daß die Bindegewebsentzündung bei der Histogenese des Karzinoms die Primärrolle spielt.

Die lokale Krebsentstehung beruht, nach Borst, auf einer Störung des Bindegewebsepithelgleichgewichtes im Verlauf derer es dann erst zu einer Abartung des Epithels kommt.

[1]) Vgl. auch Bd. II, S. 390. Vgl. auch die Beobachtung von Geißler (Archiv f. klin. Chir., 1893, Bd. 45, p. 701), der einen Fall von einer sehr großen Metastase im linken Schultergelenk beschrieb, ohne daß man in vivo den Primärtumor diagnostizieren konnte, erst bei der Sektion fand man einen ganz kleinen primären Blasentumor.

[2]) Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 93, 1908, S. 537.

[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 21/1924, S. 337. Allg. Pathologie der malignen Geschwülste, mit 21 Abbild. und 6 Tafeln, 1924.

Hingegen konnte Bierich[1]) bei seinen experimentellen Untersuchungen am Teerkrebs die subepitheliale Bindegewebsentzündung als Primärvorgang nicht bestätigen.

Die Lehre Ribbert's, daß der Krebs nur durch Massenzunahme seiner eigenen, zelligen Bestandteile, **nur aus sich herauswachse**, aus eigenen Mitteln, ohne jegliche periphere Apposition, hat, wie Eugen Bostroem[2]) in seiner jüngsten Arbeit hervorhebt, wohl allgemeine Geltung und Anerkennung gefunden.

T. Tsunoda[3]) hingegen, der Gelegenheit hatte, einen Fall von beginnendem. multiplem Magenkarzinom histologisch genau zu untersuchen, konnte weder die subepitheliale Bindegewebswucherung als Primärvorgang, noch das **unizentrische** Wachstum des Krebses bestätigen.

Auf die vermittelnde Stellung, die Lubarsch eingenommen hat, haben wir schon an einer anderen Stelle hingewiesen (Bd. II, S. 55), und müssen wir auf unsere an dieser Stelle gemachten Ausführungen verweisen.

Während die Ansichten über Ribbert's Lehre bis in die Neuzeit hinein sich so schroff gegenüberstanden, daß an eine Einigung schwer zu denken war, erschien eine Verständigung dann nicht mehr als ganz aussichtslos, als Ribbert[4]) späterhin Konzessionen machte (vgl. auch S. 380), indem er auch der primären Epithelveränderung eine gewisse Rolle zuerkannte.

Wie E. Krompecher[5]) hervorhebt, muß die Lehre Ribbert's von der Primärrolle des Bindegewebes bei der Histogenese des Krebses ganz entschieden bekämpft werden.

Hingegen stellt sich Krompecher hinsichtlich der weiteren Frage, ob auch dem subepithelialen Bindegewebe in der Histogenese des Krebses eine Rolle zukommt, ganz entschieden auf die Seite Ribbert's.

Nur scheint Ribbert, nach der Ansicht Krompecher's, insofern zu weit zu gehen, als er diese Veränderungen des Bindesgewebe als notwendige Voraussetzung der Krebsentstehung hinstellt, andererseits zu einseitig, indem er fast ausschließlich nur die Entzündung als auslösenden Faktor gelten läßt.

Die Ribbert'sche Theorie, daß die Tuberkulose ein auslösendes Moment für die Karzinomentstehung bilde (vgl. S. 380), auf Grund des Befundes von Riesenzellen, die Ribbert nicht als Fremdkörperriesenzellen, sondern als spezifische Bestandteile der tuberkulösen Affektion ansah, gab Veranlassung, sich etwas eingehender mit der biologischen Bedeutung dieser Gebilde zu befassen.

Bekanntlich hatte zuerst Virchow die Aufmerksamkeit auf diese Art Zellen gelenkt, die, solange man noch nicht den Tuberkelbazillus kannte, durchaus als spezifische Gebilde für Tuberkulose angesehen wurden.

Dann aber wurden diese Zellen auch bei Karzinomen gefunden, zuerst von Krauß[6]), späterhin von Carl Meyer[7]), Krückmann[8]), A. Brosch[9]) u. a.

Genauer erforscht wurden diese Gebilde zuerst von H. Jenny[10]), welcher die Riesenzellen als Fremdkörperriesenzellen auffaßte, die sich um verhorntes Epithel gebildet haben.

Jenny hielt diese Gebilde im allgemeinen für bindegewebigen Ursprungs. Nach Jenny bilden sie sich stets da, wo die Verhornung des Epithels bis zum Rande der Krebskörper vorgeschritten war, so daß Hornmasse direkt mit dem Stroma in Berührung kam.

---

[1]) Vortrag, gehalten im Hamburger Ärztlichen Verein am 5. Juni 1923. Vgl. auch A. Philippson: Deutsche med. Wochenschrift, 1923, S. 911.

[2]) l. c. S. 307.

[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 9/1910, S. 436.

[4]) Das Carcinom des Menschen. Bonn 1911.

[5]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 12/1913, S. 373.

[6]) Virchow's Archiv, Bd. 95, 1885, p. 249.

[7]) Ziegler's Beiträge, Bd. 13, p. 76.

[8]) Virchow's Archiv, Bd. 138, Suppl., p. 118 (1895).

[9]) ibidem, Bd. 144, p. 289.

[10]) l. c. S. 396.

Allerdings kommen, nach diesem Autor, auch Riesenzellen von epithelialem Ursprung vor, doch ist die Differenzierung dieser beiden Arten nur durch die Lage und durch Serienschnitte möglich.

Dann konnte Ernst Fürst[1]) auf experimentellem Wege, durch kurzen Wärme- und Kältereiz, im Epithel der Haut und Schleimhaut zahlreiche Riesenzellen schon nach 4—5 Stunden auftreten sehen, die in 10—12 Stunden zu voller Entwicklung gelangten.

Fürst erklärte histogenetisch die Entstehung der Riesenzellen auf folgende Weise: Der Kältereiz schädigt das Protoplasma, während der Kern intakt bleibt, dadurch tritt eine Entspannung des Kerns ein und ein Fortfall von Wachstumshindernissen, so daß er nunmehr frei seine unbegrenzte Proliferationsfähigkeit entwickeln kann.

Auch A. Glockner[2]), der mehrkernige Riesenzellen in endothelialen Geschwülsten fand, führt ihre Entstehung auf eine lebhafte Kernwucherung zurück, mit der die Abteilung des Zellenleibes nicht gleichen Schritt hält.

Der erste Autor nun, der die biologische Bedeutung der Riesenzellen erforschte, war J. A. Becher[3]) (ein Schüler Orth's), und zwar sieht dieser Forscher die Bildung von Riesenzellen als eine Art von Heilungsvorgang beim Karzinom an.

An und für sich haben die Riesenzellen, nach Becher, nichts Charakteristisches, sie kommen in allen Geschwülsten vor. Becher machte seine Beobachtungen an einem Kankroid des Fußes, bei dem er an der Peripherie der Perlkugeln Riesenzellen fand, welche den Charakter von Fremdkörperriesenzellen hatten, mit Einschlüssen und protoplasmatischen Fortsätzen.

Becher kam zu folgenden Schlüssen:

Die Riesenzellen an den Perlkugeln der Kankroide haben die Bedeutung von Fremdkörperriesenzellen, und somit amöboide und phagozytäre Eigenschaften.

Durch ihr Auftreten werden die Perlkugeln organisiert. Der ganze Vorgang stellt also eine partielle Heilung vor, indem an Stelle von Krebsnestern junges Bindegewebe tritt.

Veranlaßt wird ihre Bildung durch einen vorangehenden, längeren Entzündungsprozeß und durch das langsame Wachstum der Kankroide. Die Riesenzelle kann, nach Becher, sowohl aus bindegewebigen, als auch aus epithelialen Elementen sich bilden.

Auch Jenny hatte, wie wir oben gesehen haben, diese Ansicht vertreten, jedoch geglaubt, daß die Riesenzellen häufiger aus bindegewebigen Elementen bestehen.

Ebenso betrachtet H. Stroebe[4]) das Auftreten von Riesenzellen, besonders am Rande der Geschwulst, als eine Art von Fremdkörperreiz, als eine Form von Entzündung. Man findet neben den Riesenzellen Leukozyten, junge Bindegewebszellen und Kapillaren an der entzündeten Partie und am Übergang zum normalen Gewebe.

Dieses Entzündungsgewebe wird derb und bildet, nach Stroebe, das Stroma.

Die Riesenzellen entstehen, nach Becher, durch Mitose[5]) einer

[1]) Ziegler's Beiträge, 1898, Bd. 24, p. 415 (vgl. daselbst auch die Literaturangaben).
[2]) ibidem, 1899, Bd. 26, p. 73.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 156, 1899, p. 62.
[4]) Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, 1892, Bd. XI, Heft 1.
[5]) Wir kommen auf diesen Vorgang noch späterhin ausführlich zurück.

Zelle mit mangelnder Protoplasmateilung, oder durch Konfluenz der neugebildeten Zellen und vergrößern sich durch Vereinigung mit Elementen gleicher Herkunft Ursprünglich bilden sich alle Riesenzellen nach dem Myeloplaxentypus; der Langhans'sche Typus entsteht erst sekundär aus diesem, beeinflußt durch typische, ernährungsstörende oder mechanische Momente.

Die Riesenzellen können als solche länger fortexistieren und gehen durch fettigen Zerfall zugrunde.

Nach Erfüllung ihrer Aufgabe zerfallen also die Riesenzellen und werden nur zum geringsten Teil zum Aufbau der Gewebe verwendet, eine Beobachtung, die späterhin auch Loeb[1]) bestätigte, indem er konstatierte, daß ein in das Bindegewebe verlagerter Epithelhaufen, der dort aus irgendwelcher Ursache zugrunde geht, vorher unter Verschwinden der Zellgrenzen eine Riesenzelle bildet.

Auch Petersen[2]) widmete diesen Gebilden seine Aufmerksamkeit. Dieser Forscher fand Riesenzellen sehr häufig, entweder an verhornende Alveolen angelagert, oder auch entfernt vom Karzinom mitten im Gewebe. Die jüngeren Riesenzellen hatten mehr den Charakter von parenchymatösen Riesenzellen (Myeloplaxen), die älteren mehr Langhansschen Typus.

Petersen teilt diese Zellen ein in epitheliale, bindegewebige und Muskelriesenzellen.

Bei den epithelialen Riesenzellen unterscheidet er die unizelluläre Form (schon von Virchow beschrieben), welche in schnell wachsenden Tumoren vorkommt und als Parenchymriesenzelle geringe prinzipielle Bedeutung hat, und die multizelluläre Form (Verschmelzung mehrerer einkerniger Zellen), die einen regressiven Charakter hat.

Die bindegewebigen Riesenzellen bezeichnet Petersen als Fremdkörperriesenzellen, sie finden sich an der Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe bei verhornenden Krebsalveolen; als eine besondere Art dieser Riesenzellen stellt Petersen noch die endotheliale Form auf.

Die Muskelriesenzellen sieht Petersen als Degenerationsformen an und stützt sich dabei auf die Untersuchungen von Fujinami[3]).

Nach Petersen ist man kaum imstande, bei der fertigen Riesenzelle zu entscheiden. ob sie vom Bindegewebe, oder vom Epithel herstammt.

Ganz entschieden bekämpfte Petersen die Ansicht Ribbert's. daß die Riesenzellen etwas für Tuberkulose Spezifisches hätten; denn abgesehen davon, daß man diese Gebilde bei den verschiedensten Tumoren fand, sind auch toxische Faktoren imstande. Riesenzellen hervorzurufen (Krückmann)[4]).

So können auch. nach Petersen, zerfallende Karzinomepithelien Intoxikationen hervorrufen. Bei diesen Zuständen fand Petersen Riesenzellen auch in weiter Entfernung von Karzinomen.

Die angeblich von Ribbert als Tuberkelknötchen bezeichneten Affektionen hält Petersen nicht als solche, da Tuberkelbazillen nicht gefunden worden wären, und auch kein käsiger Prozeß vorhanden ge-

[1]) Archiv f. Entwicklungsmechanik. Bd. V (Über Regenerationsvorgänge des Epithels).
[2]) Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 34, 1902, S. 682.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 161, p. 115.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 138, Suppl.-Bd., p. 118.

wesen wäre. Die rein histologische Diagnose auf Tuberkelknötchen muß man, nach Petersen, nur mit größter Vorsicht stellen.

In bezug auf die biologische Bedeutung schließt sich Petersen den Ausführungen Becher's an, indem er gleichfalls das Auftreten von Riesenzellen als einen Heilungsvorgang ansieht. Petersen glaubt, daß ein dem Untergang geweihter Karzinomalveolus vorher Riesenzellcharakter annehmen kann.

Auch Leopold Schwarz[1]) beschrieb in neuerer Zeit bei einem schnell wachsenden Epitheliom das Auftreten von Riesenzellen und schließt sich vollständig den Ansichten von Petersen und Becher an; er spricht nicht nur von einer Organisation der Hornkugeln, sondern auch von einer Organisation ganzer Querschnittsfiguren (Pseudoalveolen), oder meistens von Teilen solcher Gebilde.

Dann hatte sich R. Borrmann[2]) mit dieser Frage beschäftigt, indem er 265 Hautkarzinome untersuchte, und in einer ganzen Reihe von Fällen das Auftreten von Riesenzellen beobachtete.

Borrmann bestätigte die Befunde der bisher genannten Autoren, glaubte jedoch eine andere Auffassung von der Bedeutung der Riesenzellen vertreten zu müssen insofern, als er das Erscheinen von Riesenzellen in Karzinomen nicht als einen Heilungsvorgang ansieht. Die Riesenzellen sind, nach Borrmann, Fremdkörperriesenzellen, die sich um totes Material bilden.

Lebende Zellen, sagt Borrmann, werden nicht von Riesenzellen angegriffen, am wenigsten proliferierende Geschwulstzellen. Von einer Spontanheilung eines Karzinoms, im Sinne der Riesenzellbildung, könnte aber wohl nur dann die Rede sein, wenn wirklich lebensfähige Geschwulstzellen durch Fremdkörperriesenzellen aufgefressen und so unschädlich gemacht würden. Das kommt aber nicht vor.

Borrmann bestritt auch, daß die Riesenzellen epithelialer Herkunft wären; nach seinen Untersuchungen stammen sie ausschließlich vom Bindegewebe resp. Endothel.

Niemals fand Borrmann Riesenzellen bei Schleimhautkrebsen, auch nicht bei Ulcus rodens. Da, wo Riesenzellen angetroffen würden, handelte es sich nicht, wie die anderen Autoren annahmen, um langsam, sondern um schnell wachsende Karzinome resp. Kankroide.

Auch Lubarsch[3]) faßte die Bedeutung der Riesenzellen im Sinne Borrmann's auf, indem er sagt, daß die Riesenzellen nicht eigentlich die Heilung einleiten, sondern höchstens durch Fortschaffung und Zerstörung zerfallener Krebszellen dieselbe befördern.

In der Sitzung des deutschen Komitees für Krebsforschung am 17. März 1904 behandelte dann auch Orth[4]), als er über die Heilungsvorgänge an Epitheliomen sprach, diese Frage. Orth hält, im Gegensatz zu Borrmann, an der Auffassung der früheren Autoren fest, daß die Riesenzellen, die oft Zelleinschlüsse enthalten, wie echte Phagozyten sich erweisen. Allerdings beobachtet man, nach Orth, diese Vorgänge nur an solchen Stellen des Tumors, an denen eine ausgiebige Verhornung, oft auch Verkalkung und Nekrose der Epithelzellen eingetreten ist, wo also die Geschwulstmasse zu einer Art totem Fremdkörper geworden ist. Nach Orth bedeutet also das Auftreten von Riesenzellen eine Art von

[1]) Über ein Epithelioma papillare. Virchow's Archiv, 1904, Bd. 175.
[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 35.
[3]) Ergebnisse usw., Jahrgang VII, 1902, S. 904.
[4]) Vgl. Deutsche med. Wochenschrift, 1904, Nr. 34.

Heilungsvorgang, aber nur an solchen Stellen der Neubildung, welche ohnehin für das weitere Wachstum kaum noch in Betracht kommen.

Litten hingegen, der in derselben Sitzung des Komitees zu diesem Thema das Wort ergriff, legte dem Auftreten von Riesenzellen bei Karzinomen eine große biologische Bedeutung für den Heilungsvorgang bei.

Benda hielt die Riesenzellen nicht für Phagozyten im Sinne Metschnikoff's. Sie sind, nach Benda, nur die Hyänen des Schlachtfeldes, aber nicht das Kampfmittel des Organismus*).

Die Morphologie in der Krebspathologie ist wiederum von den Pathologischen Anatomen so sehr in den Vordergrund gestellt worden, daß man darüber vollständig den Ausgangspunkt aller dieser Debatten, die ätiologische Erklärung für die Krebsentstehung vergessen hatte.

Erst Borst[1]) widmete dieser Frage wieder seine Aufmerksamkeit. Als Ursache der Krebsentstehung nimmt dieser Autor eine lokale Entwicklungsstörung an, z. B. Keimverlagerungen, örtliche Gewebsmißbildungen usw. Oder das Epithel und Bindegewebe liegen zwar an einzelnen Stellen in normaler, gegenseitiger Lagerung, aber die idioplastischen Qualitäten des einen oder anderen Gewebes haben infolge von Differenzierungsfehlern Abweichungen vom Normalen erfahren.

Bei pathologischen Zuständen verschiedener Art treten nun die bis dahin latenten Qualitäten mit imponierender Macht hervor, während unter Obwalten physiologischer Bedingungen diese Gewebsbezirke sich völlig normal verhalten.

Borst zieht zur Erklärung der Ätiologie auch die Theorie von Rindfleisch[2]) heran, der als die eigentliche Ursache der Krebsentstehung die Epithelentartung ansieht, diese hinwiederum ist die Folge des Aufhörens des Nerveneinflusses auf das Wachstum des Epithels.

Borst modifizierte diese Theorie. Wenn von Anfang an, z. B. bei Entwicklungsfehlern, sagt Borst, die Verbindungen mit dem Nervensystem mangelhaft sind, oder gar fehlen, dann wird ein solches, durch das Nervensystem in seinem Wachstumstrieb mangelhaft gezügelte Gewebe nicht nur bei seiner Entwicklung in eine eigenartige Richtung gelangen können, sondern auch später äußeren Schädlichkeiten gegenüber und unter pathologischen Verhältnissen überhaupt, abnorme, atypische Wachstumsäußerungen zeigen, die sich vielleicht gelegentlich auch in einer Karzinombildung ausdrücken könnten.

Also. die örtliche Disposition und nicht, wie noch einige Autoren behaupteten, eine allgemeine Diathese (vgl. S. 308ff.) ist, nach Borst, die Hauptsache.

Wir haben bei der Erörterung der Ribbert'schen Theorie darauf hingewiesen, wie doch im großen und ganzen die Autoren dem Epithel bei der Krebsentstehung die Hauptrolle zuschrieben, und unsere Aufgabe wird es nun sein, genauer zu untersuchen, welche Gründe für diese Behauptung angeführt werden können.

*) In bezug auf die neueren Forschungen über die Bedeutung der Riesenzellen beim Heilungsvorgang im Karzinom verweisen wir auf unsere Ausführungen in Bd. II, S. 473. Wir werden bei einer Neubearbeitung die jüngsten Forschungen in dieser Frage noch nachtragen.

[1]) l. c. S. 385, Bd. II, S. 782.

[2]) Festschrift für Rinecker (Würzburg). Vgl. auch Vornheike: Histologisches zur Frage der Carcinomeinschlüsse. I.-D. 1902 (Würzburg). Wir kommen auf diese Frage noch späterhin zurück. Vgl. auch die Mouro'sche Theorie, S. 81.



VI.

Die Zelltheorien.



Die neueren Fortschritte in der Erkenntnis der Morphologie und Biologie der Zelle.

Wir haben am Schlusse des vorigen Abschnittes gesehen, wie die Mehrheit der Krebsforscher sich zu der Ansicht neigte, daß die Ursache des Krebses in einer biologischen Veränderung des Epithels zu suchen wäre.

Nun haben wir schon einmal erwähnt, welchen gewaltigen Aufschwung die Krebsforschung nahm, als Schleiden und Schwann uns die Kenntnis von der Zelle übermittelten, wie die ganze Zellularpathologie sich auf dieser Entdeckung aufbaute, und welche Fortschritte in pathologisch-anatomischer Beziehung wir dieser Lehre zu verdanken haben.

Allerdings, die eigentliche Aetiologie des Krebses konnte trotz der gewaltigen Anstrengungen, die man machte, auf Grund der bisherigen Kenntnis von der Zelle nicht ergründet werden. Man streifte wohl hin und wieder die Ätiologie und suchte besonders in embryonalen Verhältnissen eine Erklärung für diese rätselhafte Krankheit zu finden.

Aber alle diese Theorien genügten, wie wir gesehen haben, nicht. Für einzelne Geschwülste ließ man eine embryonale Entstehungsweise zu, für einen großen Teil, besonders für die bösartigen Tumoren, fanden sich Gegengründe genug, um diese Theorien zu erschüttern.

Wiederum richtete man sein Augenmerk auf die eigentliche **„Krebszelle“** und suchte aus ihrem morphologischen und biologischen Verhalten charakteristische Eigenschaften herauszufinden, die vielleicht geeignet sein könnten, das Dunkel, das über der Ätiologie des Krebses ruhte, zu lüften.

Wir befinden uns wiederum in einem Stadium, wie zu Lebert's Zeiten, als alle Welt nach einer „spezifischen Krebszelle“ (vgl. S. 134ff.) verlangte, und auch erhielt.

Nun sind ja von Lebert's Zeiten bis zur Gegenwart die Fortschritte, die wir in bezug auf die Kenntnis von dem Zellenbau und Zellenleben gemacht haben, ganz gewaltiger Art, und nicht mit Unrecht suchten die neuzeitlichen Forscher aus diesen Resultaten auch Nutzen für die Krebsätiologie zu ziehen, indem man den Unterschied in dem morphologischen und biologischen Verhalten der normalen und der Krebszelle zu ergründen sich bemühte.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, das ganze große Gebiet der Fortschritte in der Erkenntnis von dem Bau und dem Leben der Zelle bis in die Neuzeit hinein zu erörtern. Die Literatur über diese Forschungen ist eine ganz ungeheure. Uns kommt es nur darauf an zu untersuchen, inwieweit die tiefere Kenntnis von der Zellstruktur, der Chemie und der Biologie der Zellen für die Krebspathologie von Einfluß gewesen ist.

Wir haben schon an einer früheren Stelle erörtert (S. 125), daß Brown[1]) nachgewiesen hatte, daß der Kern nicht einen gelegentlichen, sondern einen integrierenden Bestandteil der Zelle darstellt.

Ein zweiter wichtiger Bestandteil der Zelle war das Protoplasma (1846 von v. Mohl so benannt = πρῶτος — πλάσμα); dann hatte Max Schultze 1861 die Bedeutung des Protoplasmas genauer studiert und die Zellenmembran als nicht wesentlichen Bestandteil der Zelle erklärt.

Daß Protoplasma und Kern kompliziert gebaute Gebilde wären, hatten schon Max Schultze und Ernst Brücke im Jahre 1861 behauptet, sie nannten deshalb auch die Zelle einen „Organismus". Aber Genaueres konnten diese Autoren zu dieser Zeit nicht mitteilen.

Erst R. Frommann[2]) konnte im Jahre 1867 genauere Mitteilungen über den Bau des Protoplasmas machen. Dieser Autor konnte nachweisen, daß die Körnchen des Protoplasmas und des Kerns vielfach nur die Knotenpunkte, resp. die optischen Durchschnitte von feinen und kurzen, netzförmig verbundenen Fäden sind, daß die Fäden des Kernnetzes sich sowohl mit dem Kernkörperchen als mit der Kernmembran verbinden, und daß in die letztere sich Fäden des umgebenden Protoplasmas einsenken, während andere durch Lücken der Kernmembran treten und mit Knotenpunkten des Kerninneren zusammenhängen[3]).

In bezug auf den Bau des Protoplasmas wurde dann noch, besonders von O. Bütschli[4]), die sog. Wabentheorie aufgestellt. Abgesehen von den Vakuolen, besteht, nach Bütschli, alles Protoplasma aus winzigen Waben; dieses feinste Wabenwerk soll die eigentliche Elementarstruktur des Protoplasmas darstellen.

Eine weitere Theorie über den Bau des Protoplasmas stellte Richard Altmann[5]) auf.

Dieser Autor fixierte die Präparate erst mittels doppelchromsauren Kali und Überosmiumsäure und färbte dann mit Säurefuchsin und alkoholischer Pikrinsäurelösung. Bei dieser Methode konnte Altmann in einer farblosen Grundsubstanz kleinste, dunkelrot gefärbte Körnchen nachweisen, welche teils isoliert lagen, oder in Fäden angeordnet waren. Diese Körnchen sind, nach Altmann, die eigentlichen Elementarorganismen oder Bioblasten, sie sollen den Bau eines organisierten Kristalls haben und den Mikroorganismen gleichartig sein, die sich in Haufen zu einer Zooglöa, oder in einer Reihe zu Fäden anordnen.

Altmann definierte das Protoplasma als eine „Kolonie von Bioblasten", deren einzelne Elemente, sei es nach Art der Zooglöa, sei es nach Art der Gliederfäden, gruppiert und durch eine indifferente Substanz verbunden sind.

Der Bioblast ist daher, nach Altmann, die gesuchte morphologische Einheit aller organisierten Materie, von welcher alle biologischen Erwägungen in letzter Instanz auszugehen haben.

[1]) Organs and Mods of fecundation in Orchideae and Asclepiadeae. London 1833.

[2]) Vgl. Zur Lehre von der Struktur der Zellen: Jenaische Zeitschrift, 1875, Bd. 9. N. F., p. 280, und „die Zelle", Leipzig 1900.

[3]) Vgl. Bardeleben's Artikel „Zelle" in Eulenburg's Realenzyklopädie, Bd. 26, (3. Aufl.), S. 436.

[4]) Studien über die ersten Entwicklungsvorgänge der Eizelle, die Zellteilung und die Konjugation der Infusorien. Frankfurt a. M. 1876.

[5]) Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1900. Vgl. auch Bardeleben's Artikel „Zelle" in Eulenburg's Realenzyklopädie. Bd. 26, S. 441.

Eines isolierten Lebens ist der Bioblast nicht fähig, er stirbt mit der Zelle ab.

Diese sog. Altmann'sche Granulartheorie hat zu vielen lebhaften Erörterungen Veranlassung gegeben, und wir werden auch späterhin noch Gelegenheit haben, bei Besprechung der Krebszelle auf diese Theorie zurückzukommen.

Zunächst wurde von Alfred Fischer[1]) bestritten, daß die Altmannschen Granula ein integrierender Bestandteil des Zellprotoplasmas wären. Fischer hielt diese Gebilde für Kunstprodukte, für Ausfällungsarten von Eiweißkörpern.

Hingegen behaupteten R. Metzner[2]), A. Kotsovsky[3]), Dannehl[4]) u. a., daß die Altmann'schen Granula in der Tat präexistierende, wichtige Bestandteile des Protoplasmas darstellen.

Dann verdanken wir aber hauptsächlich den Forschungen W. Flemming's[5]) einen tieferen Einblick in die Struktur des Kerns und der Zellteilung.

Man hatte bisher den Kern als ein Bläschen aufgefaßt, das eine festere, periphere Schicht, einen weichen Inhalt, und in diesem suspendiert, Nukleolen besitzt.

Flemming machte seine Studien an den Zellen der Salamandra maculata. Er suchte zuerst den Einfluß der verschiedenen Reagentien auf den Kern zu erforschen und kam dabei zu folgenden Ergebnissen:

Durch Osmiumsäure ($^1/_{10}$—2%) quillt der Kern auf und erhält eine ovoide Gestalt. Die Nukleoli treten in runder Form stark hervor. Die Zwischensubstanz des Kerns gerinnt und wird stark lichtbrechend.

Bei Anwendung von Chromsäure werden die Nukleoli scharf glänzend, feine Körnchen in denselben werden sichtbar, auch hier macht sich ein Gerinnungsvorgang bemerkbar.

Alle übrigen Reagentien, wie Alkohol usw., verändern die Kernsubstanz und sind also zur Erkennung der wirklichen Struktur des Kernes nicht zu verwerten.

Dabei machte Flemming die Beobachtung, daß die Kerne der einen Zellart oft mehr Neigung haben, den Farbstoff in ihrem Netz festzuhalten, als die anderer Zellarten.

Nach Flemming besteht der Kern aus folgenden, histologischen Bestandteilen:

1. Kerngerüst oder Kernnetz (intranukleares Gerüst oder Netz), darin als Verdickungen:
2. Netzknoten, und als besonders beschaffene Körper
3. die eigentlichen Kernkörperchen oder Nukleoli;
4. Kernmembran oder Wand;
5. Zwischensubstanz des Kerns (Kernsaft).

Der Kern enthält, nach Flemming, eine färbbare Substanz, mittels der als Kerntinktionen bekannten Reagentien, z. B. mit Karmin, nachweisbar; diese Substanz bezeichnete er als Chromatin, die nicht färbbare Substanz nannte er Achromatin.

[1]) Anatomischer Anzeiger, 1895, Bd. X, S. 769.
[2]) Dubois' Archiv f. Physiologie, 1894, S. 309.
[3]) Arch. de Soc. biol. Petersburg 1896. Vol. IV.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 128, S. 485.
[5]) Beiträge zur Kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen (Archiv f. mikrosk. Anatomie, 1879, Bd. 16, S. 302—436); ibidem, 1880, Bd. 18, S. 151—259; ibidem, 1887, Bd. 29, p. 446 und: Anatomischer Anzeiger, 1892, Bd. 7.

Spätere Untersucher, wie z. B. Schwartz[1]), erweiterten diese Befunde. Man fand, daß das Kerngerüst sich zusammensetzt aus dem eigentlichen Gerüst (Liningerüst) und aus einer Substanz, in Form kleinerer und größerer Körnchen (Chromatin Flemming's), die hauptsächlich aus Nuklein besteht.

Der Kernsaft, die zwischen dem Kerngerüst sichtbaren, hellen, lichtbrechenden Räume, wurde allgemein als eine Flüssigkeit angesehen, nur Flemming behauptete, daß in dem Kernsafte auch noch Fäden wären, die er als achromatische Fäden bezeichnete. Erst Schwartz wies nach, daß es sich um eine feste Substanz handelt, die er Paralinin nannte, während Pfitzner[2]) dieselbe Substanz mit Parachromatin und Heidenhain[3]) mit Lauthanin bezeichnete. Die Nukleoli wurden besonders von O. Hertwig[4]) als ein wesentlicher Bestandteil des Kerns angesehen. Die Substanz, aus der die Nukleoli bestehen, nannte Hertwig „Paranuklein".

Die Meinungen darüber, welchen Kernbestandteil man eigentlich als Nukleolus aufzufassen hätte, waren verschieden.

Flemming bezeichnete die Nukleolen als Substanzportionen im Kern von besonderer Beschaffenheit gegenüber dem Gerüst und dem Kernsaft; sie sind fast immer von stärkerem Lichtbrechungsvermögen als beide, mit glatten Flächen, in ihrem Umfange abgesetzt, stets von abgerundeter Flächenform, meist in den Gerüstbalken suspendiert und in manchen Fällen außerhalb derselben gelagert.

List[5]) glaubte, daß der Nukleolus erst durch Berliner Blau sichtbar und von der Chromatinsubstanz abgegrenzt werden könne, während Zimmermann[6]) behauptete, daß der Nukleolus durch die Jodgrün-Fuchsinfärbung von der Chromatinsubstanz zu unterscheiden wäre, indem ersterer rot, letztere Substanz grün sich färbt. Unna[7]) war der Ansicht, daß die Nukleolen stets außerhalb der Struktur des Kerngerüstes stehen und glaubte dies mittels der modifizierten Pappenheim'schen Färbungsmethode (Methylgrün und Pyreninmethode) nachgewiesen zu haben.

Eine andere wichtige Entdeckung, die auch für unser Thema von Bedeutung wurde, war die Entdeckung von zwei chromatophilen Kernsubstanzen durch L. Auerbach[8]) im Jahre 1890.

Auerbach stellte seine Untersuchungen an den Genitaldrüsen des Karpfen und Hechtes an und konnte nachweisen, daß das Spermatozoon verschieden färbbare Bestandteile enthalte. Von blauen Farbstoffen wandte er das Methylgrün, Smaragdgrün, Viktoriablau und Hämatoxylin an, — von roten Farbstoffen das Karmin, Eosin, Fuchsin, Orange und Rosanilin. Mit Hilfe dieser Färbemethoden fand er, daß der Kopf sich blau färbt, während das Mittelstück und der Schwanz rot gefärbt wird.

[1]) Cohn's Beiträge zur Biologie der Pflanze, 1887, Bd. V.

[2]) Morphol. Jahrb., 1885, Bd. 11.

[3]) Über Kern und Protoplasma. Festschrift für Kölliker, 1892.

[4]) Die Zelle und das Gewebe. Jena 1893.

[5]) Arbeiten aus der Zool. Station zu Neapel. 1897, Bd. XII, p. 477.

[6]) Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie, 1896, Bd. 4.

[7]) Hamburger Aerztl. Verein, Juli 1902. Vgl. über diese Frage auch Montgommery (Journ. of Morphol., 1899, Vol. XV, p. 267 mit vollständiger Literaturangabe) und Feinberg, l. c., S. 384.

[8]) Über einen sexuellen Gegensatz in der Chromatophilie der Keimsubstanzen (vorgelegt von Waldeyer am 25. Juni 1891). Sitzungsberichte der Königl. Preußischen Akademie der Wissensch., 1891, S. 713. (Vgl. auch ibidem, 1890, 26. Juni.)

Der Kopf ist also, nach Auerbach, kyanophil, der Schwanz erythrophil. Das Keimbläschen an den Eiern ist erythrophiler Natur. Auerbach legt nun diesem Befunde eine biologische Bedeutung bei, indem er die kyanophile Substanz für eine männliche und die erythrophile für eine weibliche Keimsubstanz erklärt.

Wir werden späterhin sehen, wie auch diese Befunde dazu verwertet worden sind, eine Krebstheorie aufzustellen.

Bisher haben wir die wesentlichsten Ergebnisse der neueren Forschungen über die histologischen Bestandteile der Zelle angeführt. Weit wichtiger aber sind für unsere Erörterungen die Befunde geworden, soweit sie die biologische Tätigkeit der Zelle betreffen.

Über die Fortpflanzung der Zelle wußte man bisher hauptsächlich durch Virchow's Arbeiten[1]), daß dieselbe auf dem Wege der Teilung, oder Knospung, oder endogenen Zellbildung stattfindet. Man kannte also bis dahin nur die direkte Teilung der Zelle durch Kernzerschnürung (Kernfragmentierung) und nannte späterhin diese Art der Teilung Amitose.

Dann entdeckte Flemming[2]) die Kernvermehrung mit Fadenmetamorphose der Kernmasse, die er zunächst als indirekte Kernteilung bezeichnete. Flemming hielt diese Art der Zellvermehrung für die einzig vorkommende, während er die direkte Zellvermehrung für eine reine Hypothese erklärte[3]).

Späterhin adoptierte dann Flemming für diesen Vorgang die Bezeichnung Karyokinesis, eine Bezeichnung, die von W. Schleicher[4]) eingeführt worden war, und verstand darunter sämtliche Bewegungen oder Lageveränderungen, welche die im Kern entstehenden Fäden während der Zellteilung durchmachen, vom Anfang der Knäuelform des Mutterkerns bis zur Rückkehr der Gerüstform der Tochterkerne. Im Gegensatze zur Amitose, wurde diese Art von Kernteilung Mitose (*μίτος* = Faden), oder auch Karyomitosis (Flemming) genannt.

Die Karyokinese war allerdings auch schon von älteren Beobachtern, z. B. von Henle[5]), gesehen worden, zuerst beschrieben wurde sie von Schneider[6]). Die richtige Deutung aber gab diesem Prozeß hauptsächlich Flemming.

Die Amitose wurde zwar von Flemming geleugnet, doch haben neuere Untersuchungen ergeben, daß dieselbe bei gewissen Zellarten, z. B. bei den Lymphzellen, jederzeit zu beobachten ist.

Ungleich häufiger allerdings findet die kompliziertere Karyomitosis statt.

Um nun das Schema der indirekten Kernteilung, das Flemming aufgestellt hat, besser verstehen zu können, müssen wir hier einige Bezeichnungen näher erörtern:

Unter karyokinetischer Figur verstand Flemming die ganze Kernfigur.

[1]) Vgl. S. 217.

[2]) Arch. f. mikroskop. Anatomie, 1880, Bd. 18, S. 151—259.

[3]) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 77.

[4]) Die Knorpelzellteilung: Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 16, S. 248. *Κάρυον* = Nuß, Kern und *κίνησις* = Bewegung.

[5]) Die Hodenzellen des Katers: Handb. d. Anatomie, II, p. 355.

[6]) Untersuchungen über Plathelminthen (Jahrb. d. Oberhessischen Ges. f. Natur- und Heilkunde, 1873).

Flemming unterschied ferner Sternphasen, und zwar Monaster = Muttersternphasen und Dyaster = Tochtersternphasen[1]).

Als Phasen der Kernteilung bezeichnete Flemming den Knäuel (Korb, Halbtonne)[2]), den Stern und die Äquatorialplatte, worunter er die Phase verstand, welche der Teilung der Kernfigur voraufgeht. Für die Tochterkerne findet eine umgekehrte Entwicklung statt.

Unter achromatischer Fadenfigur verstand Flemming jene Form der Kernteilungsfigur, in der ein Bündel feiner Fasern, meist in Gestalt einer Spindel, von Pol zu Pol angeordnet liegt. In der Mitte dieses Bündels findet man größere Elemente angehäuft, welch letztere dann sich trennen und als Grundlage des Tochterkerns polarwärts auseinanderrücken. Diesen Formen verdankt der Name Kernspindel seine Entstehung.

Nach diesen Vorausschickungen geben wir auf S. 415 die Tabelle der Kernteilung nach Flemming.

Die nächsten Ursachen, welche einen Kern zur Teilungsmetamorphose veranlassen, liegen, nach Flemming, nicht in ihm allein, sondern sind zugleich durch die ganze Substanz der Zelle tätig.

Die Nukleoli haben, nach Flemming, nichts mit dem Teilungsprozeß zu tun, sie sind, nach seiner Ansicht, nur Ablagerungen der Stoffwechselprodukte des Kerns.

Die Kraft aber, weshalb die Monozentrie in die Dizentrie übergeht, ist Flemming unbekannt. Jedenfalls ist, nach Flemming, der Zellteilungsvorgang auf prinzipiell und fundamentell gleiche Erscheinungen zurückzuführen. Es handelt sich um einen ungeschlechtlichen Fortpflanzungsprozeß.

Hierbei sondert sich das Chromatin des Kerns vom Achromatin, sammelt sich zu typisch geformten Figuren und scheidet sich in zwei Teile, die die Grundlage der Tochterkerne abgeben.

Es würde uns zu weit führen, die weiteren Hypothesen (z. B. die Rabl'sche Theorie) über das Wesen und die Kräfte, die hierbei eine Rolle spielen, hier zu erörtern.

Für unsere Zwecke genügt es, wenn wir noch einmal kurz zusammenfassen, wie die Karyokinesis stattfindet[3]):

Das Chromatin im Mutterkern verdichtet sich zu Fäden und zu Knäueln. Teilung des Mutterknäuels in Schleifen. Unterdessen entwickelt sich zwischen den zwei Polarkörperchen die achromatische Spindel, in deren Äquatorialebene sich die Chromatinschleifen sternförmig zum Mutterstern anordnen.

Die Schleifen spalten sich der Länge nach. Die Schwesterschleifen wandern den Polkörperchen zu und bilden hier Tochtersterne, die sich wieder zu Tochterknäueln vereinigen. Aus diesen Knäueln werden die Tochterkerne. Dieser Kernteilung folgt die Teilung des Protoplasmas (Zellteilung), so daß aus der ursprünglichen Mutterzelle zwei Tochterzellen entstehen.

In neuerer Zeit hat sich die Auffassung über das Verhältnis der amitotischen zur mitotischen Teilung etwas verschoben.

[1]) Vgl. E. Klein: Quart. Journ. of microsc. sc. Juli 1879.
[2]) Vgl. Strasburger: Botan. Zeitung, 1879 (April).
[3]) Vgl. auch E. Krompecher: Die Mehrteilung und deren Mechanik (Zentralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anatomie, 26. April 1894).

Tabelle der Kernteilung nach Flemming:

Mutterkern (progressiv).	**Tochterkern** (regressiv).
Gerüst (Ruhe). ↓ 1. Ansammlung des Chromatins zum	1. Gerüst (Ruhe). ↑ Wiedervermischung des Chromatins und Achromatins.
2. Knäuel, der sich allmählich lockert unter Verdickung seiner Fäden. Segmentierung ↓ in Fadenstücke. Bevor die Segmentierung ganz vollendet ist, tritt gewöhnlich eine Kranzform des Fadengewindes auf, offenbar schon Einleitung zu dem folgenden radiären Typus. Die Segmente biegen sich zu Schleifen, beginnen sich nach dem Typus: Winkel der Schleife nach dem Zentrum, freie Enden ihrer Schenkel nach der Peripherie — zu ordnen und so entsteht ↓	2. Knäuel, der sich allmählich verdichtet. Unterbrechungen des Fadengewindes sind nicht mehr deutlich. Unterbrechungen des Gewindes werden immer weniger und undeutlicher sichtbar. Die Fäden nehmen geschlängelte Lagen an. ↑
3. die Sternform (achromatische Fäden werden deutlich!). Systole und Diastole des Sterns. Systole = Neigung der Schleifenschenkel nach äquatorialwärts. Längsspaltung der Strahlen. Umordnung der Schleifen in den Typus: Winkel nach den Polen, freie Enden nach dem Äquator, damit entsteht ↓	3. Sternform. Längsverschmelzung von je 2 Fäden. Allmähliche Wiederordnung der Schleifen in je einer Tochterfigur nach dem Typus: Winkel nach dem Zentrum, freie Enden nach der Peripherie. ↑

→ 4. die Äquatorialplatte. ↗

Waldeyer[1]) faßt die amitotische Zellteilung als die Grundform auf; sie tritt überall dann auf, wenn die Kerne, entweder chromatinarm sind, oder wenn es auf eine genaue Halbierung des Chromatins nicht ankommt. „Soll letzteres erreicht werden, so treffen wir die Mitosen: denn diese sind der geradeste, sicherste und einfachste Weg, die exakte Zweiteilung der chromatischen Substanz herbeizuführen, und das wird wohl, sagt Waldeyer, als das Ziel der Karyokinese betrachtet werden müssen."

Ja, Waldeyer steht nicht an, die Schranke zwischen einer direkten und indirekten Kernteilung ganz fallen zu lassen.

Es gibt eigentlich nur eine Art der Kernteilung, und zwar die, wobei der Kern, wie später die Zelle, in einer bestimmten Ebene — der Teilungsebene — in zwei meist gleiche Teile durchgeschnürt wird.

Wir haben bisher nur die Zweiteilung der Zelle erörtert. Nun

[1]) Über Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen: Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 32, Heft i.

sind aber noch multipolare Teilungen, zuerst von C. J. Eberth[1]) an der Membrana Desceraetii des Frosches entdeckt worden. So beobachtete man auch eine Dreiteilung = Triaster (Achsen der Kernspindeln bilden ein gleichseitiges Dreieck), ferner eine Vierteilung (Spindelachsen bilden ein Quadrat, und die vier im Profil sichtbaren Muttersterne geben das Bild eines Kreuzes).

Außer diesen gesetzmäßig verlaufenden Teilungsvorgängen hat man aber auch Abnormitäten beobachtet, z. B. „verirrte Schleifen". „versprengte Chromosome" usw. (Schottländer[2]).

Eingehend hat sich mit dieser Frage E. Krompecher[3]) beschäftigt.

Die multipolaren Teilungen verlaufen, nach den Mitteilungen der verschiedenen Autoren, streng nach geometrischen Regeln. Die Vierteilung nach dem Tetraedersystem, die Sechsteilung nach dem Oktaedersystem, die Achtteilung nach dem Hexaedersystem usw. Aber, nach Krompecher, sind die verschiedenen Bilder der Teilungsfiguren nichts, als von verschiedenen Seiten betrachtete Gesamt- oder Schnittbilder ein und derselben Teilungsart, nämlich der nach dem Tetraederschema verlaufenden Vierteilung.

Die Amitose sieht Krompecher als eine regressive Teilungsart an.

Die indirekte Fragmentation hält Krompecher für das Anfangsstadium der Mehrteilung.

Ausdrücklich hebt aber Krompecher hervor, daß die Mehrteilung keine pathologische Form der Teilung darstelle; sie kommt überall da vor, wo die Ernährung der Gewebe gesteigert ist. Bisher wurde diese Art Teilung bei embryonalen Geweben, in den blutbildenden Organen und in malignen Geschwülsten gefunden. Sämtliche Mehrteilungsformen sind, nach Krompecher, ebenso wie die Zweiteilung, als vollkommen selbständige, bestimmten Regeln unterworfene, typisch verlaufende Formen der indirekten Kernteilung anzusehen.

Aber nicht nur auf die Fortpflanzung der Zellen richtete man sein Augenmerk, sondern auch auf die konstant vorkommenden, chemischen Bestandteile derselben.

Wir haben bereits vorhin verschiedene Substanzen erwähnt, die als lebenswichtige Bestandteile der Zelle angesehen werden. Wir haben im Laufe dieser Abhandlung wiederholt Gelegenheit gehabt, darauf hinzuweisen, welche Bedeutung man der chemischen Beschaffenheit der Krebstumoren beilegte; allerdings fehlten bis dahin die feineren, chemischen Hilfsmittel zur Erkennung der chemischen Natur der Geschwülste, die Untersuchung wurde in grober Weise vorgenommen, die feineren Untersuchungen der chemischen Bestandteile der Krebszelle waren bis dahin noch unbekannt.

Wir werden späterhin noch Gelegenheit haben, zu erörtern, welche bedeutende Rolle die Chemie der Zelle in der Krebspathologie spielt, und welche Deutungen die mehr oder minder veränderten, chemischen Bestandteile der Zelle erfahren haben.

Für uns sind hauptsächlich die chemischen Bestandteile des Kerns von Wichtigkeit. Wir können natürlich an dieser Stelle nur kurz die

[1]) Über Kern- und Zellteilung. Virchow's Archiv, 1876, Bd. 67, p. 523.

[2]) Über Kern- und Zellteilungsvorgänge im Endothel der entzündeten Hornhaut. Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 31, Heft 3.

[3]) Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, Bd. XIII (mit ausführlicher Literatur).

Chemie des Zellkerns streifen und nur insoweit, als sie für das Verständnis der später zu erörternden Theorien notwendig ist.

Als eine der wesentlichsten, chemischen Substanzen des Zellkerns haben wir vorhin wiederholt das Chromatin genannt.

Durch die Romanowsky'sche[1]) Färbung wird diese Substanz intensiv karminrot gefärbt, ist also chemisch leicht zu erkennen, da andere Gebilde, z. B. Malariaplasmodien, blau, die roten Blutkörperchen rot (Rosin)[2]) resp. orange (Reuter)[3]) gefärbt werden.

Die Bezeichnung „Chromatin" hat sich in der Histologie eingebürgert für die sog. Nukleinbasen (Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Adenin)[4]). Das Chromatin gehört zu der großen Gruppe der Nukleine, die zuerst von Miescher[5]) aus dem Nukleus der Eiterzelle und später fast aus allen Zellkernen dargestellt worden ist.

Eine weitere Gruppe der Nukleine bilden die Paranukleine, deren Kenntnis wir hauptsächlich Hammarsten[6]) verdanken.

Eine genauere chemische Unterscheidungsmethode dieser beiden Substanzen beschrieb Moisé Frenkel[7]). Das Nuklein hat, nach diesem Autor, eine Verwandtschaft zu basischen Farben (färbt sich blau) und bildet bei der Karyokinese die chromatischen Schleifen. Das Paranuklein hat eine Verwandtschaft zu sauren Farben, färbt sich stark rot und bildet die achromatischen Schleifen. Sowohl die chromatischen Schleifen, als auch die achromatischen Spindeln bilden sich auf Kosten der Kernsubstanzen.

Einen anderen Bestandteil des Kerns, das Eleidin, hat zuerst Ranvier[8]) (1879) beschrieben. Diese Substanz färbt sich mit Karmin in der größten Verdünnung intensiv rot. Das Eleidin scheidet sich mit dem Schwunde des Kerns aus dem metamorphisierten Chromatin aus (d'Urso)[9]).

Diese Substanz ist also schon ein Degenerationsprodukt des Kerns, und wir kommen nunmehr zu einer wichtigen Erscheinung in der Biologie des Kerns, zu seinem Zerfall.

Wir haben schon wiederholt im Laufe dieser Abhandlung auf die Zerfallserscheinungen und Veränderung der Zelle, die mit ihrem Absterben verknüpft ist, hingewiesen. Bisher hatte man aber hauptsächlich nur die Veränderung des Protoplasmas beschrieben. Die Kenntnis von dem Zugrundegehen des Kerns ist erst eine Errungenschaft der

---

[1]) Methylenblau unter Zusatz von Na_2CO_3 (0,5 : 100 ccm in 1 proz. wässeriger Lösung des Methylenblaus) 2—3 Tage lang bei 50—60° C im Brutschrank stehen lassen, die Lösung muß schwach alkalisch sein, dann Filtration und Ausfällung mit Eosinlösung. Niederschlag mit Aq. dest. auf dem Filter, ausgewaschen, getrocknet, in heißem absol. Alkohol auf dem Wasserbade gelöst, filtriert und Zusatz von 2 ccm Anilinöl auf 100 ccm. (Vgl. Zettnow: Zentr.-Bl. f. Bakteriol., Bd. 27, Nr. 22 und 23.)

[2]) Berlin. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 12.

[3]) Zentr.-Bl. f. Bakteriologie, Bd. 30, S. 248.

[4]) In bezug auf die näheren Einzelheiten verweise ich auf die Zeitschr. f. physiol. Chemie, III, p. 284; IV, p. 290; V, p. 152; XVIII, p. 508; XXI, p. 87. Arch. f. Anat. und Physiol., 1895, p. 382 usw.

[5]) Hoppe-Seyler's Med. chem. Untersuchungen, IV, 441. (Vgl. auch Verh. der Naturforschenden Gesellschaft in Basel, 1874, VI, 1. Heft, p. 441.)

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VII, p. 264.

[7]) 11. internat. med. Kongreß. Rom 1894.

[8]) Sur une substance nouvelle de l'épiderme etc. Comptes rend. de l'Acad. des Sc., 30. Juni 1879 und 10. Dezember 1883; ferner: De l'éléidine et de la repartition de cette substance dans la peau etc.: Arch. de physiol., 1884.

[9]) Nach einem Referat im Zentr.-Bl. für pathol. Anat., II, 1891.

neueren Zeit und steht in engem Zusammenhang mit den Erscheinungen der Karyokinese.

Die Altersveränderungen des Kerns resp. die Degenerationserscheinungen desselben sind teilweise erst in neuerer Zeit an den Zellen einer Anzahl von Geweben bei Tieren und Pflanzen studiert worden. Man fand z. B.[1]), daß in den entwickelten Linsenfasern erst das Chromatingerüst derber und plumper wird, die Kontur des Kerns wird unregelmäßig, es treten Lücken auf, bis schließlich vom Kerne nur ein heller Fleck zurückbleibt. Im Kornealepithel werden die Kerne, je näher der Oberfläche, desto homogener, behalten aber ihre Färbbarkeit. Im Epithel der Wangenschleimhaut bleibt auch in den obersten Zellen der Kern scharf konturiert mit deutlicher Membran, sein Färbungsvermögen hat aber abgenommen. In anderen Fällen verblaßt und schwindet der Kern, oder seine Chromatinteile erfahren zunächst eine andere Verteilung, häufen sich in kleineren und größeren Brocken in seiner Peripherie an, wie im Follikelepithel von Kaninchenovarien, um schließlich zu körniger Substanz zu zerfallen[2]).

Wir sehen also, daß die Altersveränderung des Kerns nicht gleichmäßig vor sich geht, sondern, daß verschiedene Variationen seines Zerfalls möglich sind.

Wir schließen an dieser Stelle auch gleich die Degenerationserscheinungen des Kerns an, wie man sie beim Karzinom beobachtet hat; weil auch hier, ebenso wie beim Kern der normalen Gewebe, mannigfache Arten des Zerfalls beobachtet worden sind.

Nach Cornil[3]) zeigt sich vor der Bildung der Äquatorialplatte das Nuklein als blaue Tröpfchen, das rote Paranuklein häuft sich im Kern an und zerfällt in Körnchen.

Eine helle Zone erscheint zwischen dem Nukleus, dessen Membran verschwindet, und zwischen dem Zellprotoplasma, welches ebenfalls rote Granulationen an seiner inneren Grenze zeigt.

Die Äquatorialplatte bildet sich aus den Körnchen und Filamenten des Nukleins, zu gleicher Zeit entstehen an beiden Polen des Kerns strahlige Spindeln aus rotgefärbten Filamenten.

Unter der Bezeichnung Pyknose des Kerns beschrieb zuerst Maupas[4]) den Untergang der Meganuklei der Infusorien. Schmaus und Albrecht[5]) adoptierten diese Benennung und verstanden unter Pyknose des Kerns überhaupt den Degenerationsvorgang, der sich bei dem Kern abspielt, wobei die Zellen dichter und kleiner werden. Der Kern selbst wird homogen, zerfällt, und es bilden sich Hohlräume, die einem Wabensystem ähnlich sehen. Um diese untergehenden Kerne ist oft ein Resorptionshof zu sehen. Auch in intrazellulär resorbierten Zellen kommt diese Pyknose des Kerns vor.

Die mannigfachen Arten der Kerndegeneration bei Krebstumoren können, nach Amann jr.[6]), in Erscheinung treten als Pyknose.

[1]) Vgl. Pfitzner: Zur pathol. Anatomie des Zellkerns. Virchow's Archiv, 1886, Bd. 103, p. 275.

[2]) Vgl. Bardeleben's Artikel „Zelle" in Eulenburg's Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 26, S. 468.

[3]) Internat. med. Kongreß, 1894 (Rom) und: Note sur les dégénérescences des cellules dans les tumeurs épithéliales: Arch. de Méd., Mars 1896.

[4]) Arch. de Zool. expér., II. Serie, vol. 7 (1889, p. 149).

[5]) Pathologie der Zellen und: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie von Lubarsch und Ostertag. Wiesbaden 1897. S. 518.

[6]) Verh. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie. 6. Kongreß. S. 755.

als Vakuolisation, als eine Chromatineinlagerung, als hyaline Degeneration und als Schrumpfung. Wir müssen diese mannigfachen, beobachteten Kerndegenerationen bei Krebstumoren im Auge behalten, da sie späterhin wie wir noch sehen werden, zu lebhaften Erörterungen über die Natur der Zerfallsprodukte führten.

Zu den bisher erörterten Bestandteilen des Kerns müssen wir noch die sog. Zentralkörper, Zentrosome oder Polkörperchen zählen, die schon seit der Entdeckung der indirekten Teilung bekannt waren. Über die Bedeutung dieser außerordentlich winzigen Gebilde gingen die Meinungen der Histologen auseinander, die einen hielten sie für sehr wichtige. integrierende Bestandteile des Kerns, die auch in der ruhenden Zelle angetroffen werden, andere wieder zählten diese Körperchen zu den Bestandteilen des Protoplasmas.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, diese Streitfragen genauer zu erörtern, für uns handelt es sich zunächst darum, festzustellen, welche Bestandteile die normale Zelle resp. der Kern überhaupt enthält.

Die Zentrosomen befinden sich gewöhnlich dicht an der Kernmembran, oder in einer Ausbuchtung derselben. Man hat bisher nur zwei solche Körperchen beobachtet, die sich von den anderen Kernbestandteilen dadurch unterscheiden, daß sie mittels der bekannten Kernfarben sich nicht färben, sondern nur durch saure Anilinfarben (Fuchsin, Safranin, Orange) und durch Beizen mit Eisenhämatoxylin.

Wollten wir hier die funktionellen Leistungen der Zelle erörtern, dann müßten wir an dieser Stelle das ganze Gebiet der Physiologie aufrollen. Wir behalten uns nur vor, späterhin die Funktion der kranken Zelle zu untersuchen. Nur einige Lebenserscheinungen der Zelle, die für unsere Auseinandersetzungen von Bedeutung sind, müssen wir hier noch kurz erwähnen.

Daß die Zellen amöboide Bewegungen auszuführen imstande sind, ist ja von manchen Zellarten bekannt. Auch der Kern ist nicht nur an den Teilungsvorgängen der Zellen beteiligt, sondern auch am Zustandekommen von formativen Prozessen mannigfacher Art. Besonders bei embryonalen Vorgängen ist es oft beobachtet worden, daß der Kern pseudopodienartige Fortsätze bildet.

Eine ebenso wichtige Rolle spielt der Kern bei den Regenerationsvorgängen im Organismus, sowohl bei solchen physiologischer, als auch pathologischer Art; denn nur Zellen mit intaktem Kern vermögen diese Leistung zu vollbringen. Diese Regenerationsfähigkeit ist besonders deutlich bei den Zellen der Epidermis zu beobachten, und sowohl der Schuppungsprozeß, als die Heilung von Substanzverlusten, sind nur durch diese charakteristische Eigenschaft der Zellen möglich. Über diesen Prozeß findet man ja in allen Lehrbüchern der Chirurgie derartig eingehende Schilderungen, daß es sich für uns erübrigt, auf diesen Punkt näher einzugehen.

Es genügt für uns, die Tatsache festzustellen, daß die normalen Zellen ein Proliferationsvermögen besitzen, und daß jeder Defekt im Organismus durch diese Fähigkeit der Zellen ausgeglichen wird, sei es durch ein ähnliches Gewebe oder durch ein Narbengewebe.

Diese Tatsache ist für unsere Beobachtungen von fundamentaler Bedeutung, und wir werden späterhin noch Gelegenheit haben, auf diese wichtigen Prozesse im Leben des Organismus zurückzukommen. Wir verweisen in dieser Beziehung noch auf die interessanten Ausführungen

von Fr. Merkel (Göttingen), (Bemerkungen über die Gewebe beim Altern: Verhandl. des X. mediz. internat. Kongr. 1890 zu Berlin, Bd. II, S. 124): Das Epithelgewebe hat Aussehen, Struktur und Zusammenhang frühester embryonaler Zellen am getreuesten bewahrt, die Vollsaftigkeit, die Reinheit des protoplasmatischen Baues und die Art des gegenseitigen Verbandes stehen auf einer Stufe, welche frühesten Entwicklungsphasen angehört. Im erwachsenen Organismus hat die Epithelzelle ein ungemein kurzes Leben. Weil sie ein embryonales Gewebe darstellt, ist ihre Vermehrungsfähigkeit nicht weiter wunderbar.

Das Epithel bleibt, im Gegensatz zu den anderen Geweben, nach Merkel, ewig jung.

Wie wir gelegentlich der Besprechung der Ribbert'schen Theorie gesehen haben, sprachen fast alle Forscher, im Gegensatze zu Ribbert, dem Epithel und nicht dem Bindegewebe die primäre, aktive Rolle bei der Krebsentstehung zu.

Es fragt sich nun: Ist das normale Epithel, selbst wenn es aus seinem Verbande gelöst ist, imstande, Krebstumoren zu erzeugen?

Zur Lösung dieser Frage hatte man experimentell versucht, Zellkomplexe oder einzelne Zellen, die aus ihrem Verbande gelöst waren, an andere Stellen zu überpflanzen und das Schicksal dieser verpflanzten Epithelien zu verfolgen.

Schon Berthold[1]) hatte den Hoden von zwei Monate alten Hähnen in die Bauchhöhle verpflanzt und beobachten können, daß die Hoden weiter wuchsen und zahlreiche Gefäße sich bildeten.

Ebenso konnte v. Eiselsberg[2]) nachweisen, daß die Schilddrüse, in die Bauchhöhle von Katzen verpflanzt, weiter funktionierte. Auch Loeb[3]) hat in neuerer Zeit ein selbständiges Hineinwachsen von Epithelgewebe, teils im Zusammenhang mit Körpergewebe, teils losgelöst, auf Agar beobachten können.

Nach Ribbert[4]) jedoch bleiben nur die Epithelien der Haut und der Konjunktiva monatelang am Leben, während alle übrigen Epithelien, sobald sie verlagert werden, zugrunde gehen.

Daß auch isolierte Epithelien weiter zu leben und ihre Funktion auszuüben vermögen, ist ja durch die Thiersch'schen Transplantationsexperimente hinreichend bekannt.

Aber schon diese Tatsache ist geeignet, den Beweis dafür zu erbringen, daß normale, verlagerte Epithelien allein, nicht imstande sind, einen Krebstumor zu erzeugen; denn sonst müßte sich ja bei jeder Transplantation, anstatt der erwünschten Epidermis, eine Krebsgeschwulst bilden.

Nun wird man ja einwenden, und dieser Einwand ist auch von Ribbert gemacht worden, daß man bei allen diesen Experimenten die Epithelien von ihrer bindegewebigen Unterlage nicht zu isolieren vermag, daß es sich also nicht um eine reine Epithelverpflanzung, sondern um Überpflanzung von Gewebsteilen handelt.

Um diesem Vorwurf zu entgehen, machte nun Lambert Lack[5]) folgenden Versuch:

[1]) Archiv f. Anat. u. Physiol., 1849, p. 42.

[2]) Wiener klin. Wochenschrift, 1882. Vgl. auch Knauer (Zentr.-Bl. f. Gynäkol., 1896, p. 924) und Grigorieff (ibidem, 1897).

[3]) Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organe. Halle 1902.

[4]) Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organe, 1897.

[5]) Journ. of Pathol. and Bact., VI, 2, 1899, S. 154.

Er schabte von dem Ovarium eines lebenden Kaninchens den milchigen Saft, der nur aus freien Epithelien besteht, ab, und brachte diesen in innige Berührung mit dem Peritoneum. Schon nach zwei Monaten fand Lack viele Tumoren im Mesenterium, in der Pleura, Leber und im Uterus und konnte mikroskopisch diese Tumoren als Zylinderepithelkrebse von dem Charakter des Ovarialkrebses diagnostizieren. Lack legte diesen Befunden eine um so größere Bedeutung bei, als nach seiner Ansicht Karzinome bei Kaninchen überhaupt noch nicht beobachtet worden wären.

Auf Grund dieses Experimentes kam Lack zu der Schlußfolgerung, daß das Krebsepithel identisch mit dem normalen Epithel wäre, von den präexistierenden Zellen abstamme und die charakteristischen Eigenschaften der Elternzellen beibehalte. Ferner wären die Krebsalveolen im Anfange nur einfache Lymphräume, in die eine normale, aus ihrem Verbande losgerissene Epithelzelle einwandert.

Doch bald bekämpfte Shattock[1]) die Richtigkeit der Lack'schen Untersuchungen, indem er nachwies, daß auch bei Kaninchen primäre Uteruskarzinome mit genau denselben Befunden vorkommen. (Vgl. auch unsere Ausführungen im Bd. III_1, S. 266 über maligne Geschwülste beim Kaninchen.)

Auch Fütterer[2]), der die Lack'schen Experimente nachprüfte, konnte mittels Überpflanzung normaler Epithelien niemals Krebstumoren erzeugen. Andere Autoren, wie Wegner[3]), Röhren[4]), Vulpius[5]) konnten durch Verpflanzung von Oberflächenepithel mittels Trauma in die Tiefe nur die Bildung einer Epithelzyste beobachten.

Sehr gründlich prüfte das Schicksal verlagerter und embolisierter Gewebsteile im Tierkörper Lengemann[6]), der zu folgenden Ergebnissen kam:

1. Jede experimentelle Parenchymzellenembolie führt zu Thrombenbildung und Leukozytose.
2. Die Chancen für die Proliferation verlagerter Gewebsstücke sind um so günstiger, je weniger hochdifferenziert die verlagerten Zellen sind, und je weniger der neue Boden von dem alten in seinen Ernährungsbedingungen abweicht.
3. Die Metastasierungsfähigkeit beruht auf einer Steigerung der Proliferationskräfte*).

Das Ergebnis aller dieser Untersuchungen war also das, daß die normale Epithelzelle nicht imstande ist, einen Krebstumor zu erzeugen, und daß die Krebszelle biologisch eine andere ist, als die Epithelzelle.

Aber, welcher Art dieser Unterschied wäre, darüber waren die Meinungen geteilt, und wiederum sehen wir, wie die Forscher alle Hilfsmittel in Anspruch nehmen, um dieses Problem zu lösen und durch die Erforschung der Abstammung, der Struktur und Biologie der Krebs-

---

[1]) Brit. med. Journ., 1900 (20. Januar).

[2]) Über die Ätiologie des Carcinoms mit besonderer Berücksichtigung der Carcinome des Scrotums, der Gallenblase und des Magens. Wiesbaden 1901. (124 S. mit 32 Abbildungen im Text und 3 Tafeln.)

[3]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 50, 1899, S. 201.

[4]) Zentr.-Bl. f. Chirurgie, 1898, 6.

[5]) ibidem, Nr. 13.

[6]) In Lubarsch's Werk: Zur Lehre von den Geschwülsten usw. Wiesbaden 1901.

*) Über die weiteren experimentellen Untersuchungen in bezug auf die Verpflanzung normaler Epithelien vgl. Bd. II, S. 64ff.

zelle das Dunkel, das über der Ätiologie der Krebskrankheit lagert, zu lüften.

Die nun im folgenden zu erörternden Theorien haben als Grundlage eine Zelle, die von der normalen Zelle abweicht, und zwar sind die Theorien verschieden, je nach der Auffassung, ob es sich um eine histogenetische, histologische oder biologische Veränderung der Zelle handelt.

Die Embryonalzelle und ihr Verhältnis zur Krebszelle.

Bard's Theorie von der „neoplastischen Zelle". Die Embryonalzelle ist nicht identisch mit der Krebszelle.

Wir haben gelegentlich der Besprechung der Cohnheim'schen Theorie gesehen, wie dieser Autor die Entstehung aller Tumoren auf einen Überschuß von im embryonalen Leben gebildeten Zellen zurückzuführen sich bemüht hat; aber, auf welche Weise aus diesen embryonalen Zellen ein Tumor entsteht, und welcher Unterschied zwischen einer ausgewachsenen und einer embryonalen Zelle besteht, darüber hat dieser Autor eine Erklärung nicht geben können.

Die nun folgenden Untersuchungen stützen sich zum Teil auf die grundlegenden Arbeiten Cohnheim's, unter Benutzung der neueren Forschungen über die Struktur und Biologie der Zelle.

Eine besonders auffällige Eigenschaft der Krebszelle war das von allen Autoren beobachtete Wucherungsvermögen der Krebszelle, und diese Eigenschaft ist der Embryonalzelle in hervorragendem Maße zu eigen.

Man bemühte sich, nicht eine „spezifische Zelle" im Sinne Lebert's zu finden, denn man wußte ja, daß der Krebs aus Strukturelementen besteht, welche in ihren wahrnehmbaren Kennzeichen mit gewissen normalen, in einem rudimentären Zustande befindlichen Strukturelementen übereinstimmen. Man wußte auch, daß nach den Naturgesetzen ein Organismus ein um so größeres Reproduktionsvermögen besitzt, je einfacher er organisiert ist, und daß je höher ein Organismus auf der Stufe der Entwicklung steht, um so geringer sein Reproduktionsvermögen ist; auch das Widerstandsvermögen der einfach organisierten Gebilde ist größer als das der komplizierten.

Welch ein Unterschied besteht nicht in dem Reproduktionsvermögen der Würmer und der der Säugetiere?

Der Muskel, der ein kompliziertes Gewebe darstellt, ist nicht imstande, wieder Muskelgewebe zu erzeugen, sondern wird durch das auf einer niederen Stufe der Entwicklung stehende Bindegewebe ersetzt.

Es besteht also ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Kraft, einen Entwicklungsgrad zu erreichen und dem Reproduktionsvermögen.

Auf diese wichtigen, biologischen Tatsachen hat übrigens schon Cruveilhier[1]) hingewiesen, indem er folgende Sätze aufstellte:

1. Les tissus élévés dans l'organisme peuvent descendre à un dégré inférieur d'organisation, tandis que les tissus inférieurs ne peuvent pas s'élever à un dégré supérieur.
2. Les tissus spéciaux ne peuvent pas se transformer les uns dans les autres.

[1]) Traité d'Anatomie pathol. générale. Paris 1849. Bd. III, S. 273.

3. Les tissus spéciaux ne peuvent pas se produire de toutes pièces au sein de nos organes. (Muskeln und Nerven können sich nicht von selbst neu bilden.)
4. Lorsque les tissus ont subi une métamorphose complète et cette métamorphose est toujours descendante ils ne peuvent plus remonter dans l'échelle ni a plus forte raison revenir à leur état premier.

Auf Grund dieser physiologischen Betrachtungen glaubte Savory[1]) annehmen zu müssen, daß die sog. Krebszellen den Typus rudimentärer oder embryonaler Gewebsformen darstellen. Über diese erste Stufe hinaus scheint die Krebszelle, nach Savory, nicht zu gelangen; die Krebszelle ähnelt, nach Savory, den niedersten Lebensformen, die sich durch Schnelligkeit des Wucherungs- und Proliferationsvermögens auszeichnen; die Ähnlichkeit wird auch noch verstärkt durch das vollständige Fehlen irgendeiner besonderen Funktion, durch ihre Lebensfähigkeit und ihr Widerstandsvermögen gegen äußere Einflüsse.

Sobald die Zelle nur einen Schritt weiter in ihrer Entwicklung gelangt, sobald sie z. B. spindelförmig wird, ist auch ihr Reproduktionsvermögen schon eingeschränkt.

Die Krebszelle ist also, nach Savory, eine unfertige, rudimentäre Zelle, die keine spezifische Funktion, wie z. B. die Fettzelle besitzt. Schon Bruch hatte, wie wir gesehen haben (vgl. S. 143), die Krebszelle als eine unfertige Zelle von embryonalem Charakter angesprochen.

Aus diesen Eigenschaften der Krebszellen glaubte Savory die Bösartigkeit des Karzinoms erklären zu können; denn die Krebszellen können sich nicht wie die embryonalen Zellen zu höherem Gewebe entwickeln, sie vermögen nicht „rise to higher things", sondern sie behalten immer ihr Wucherungsvermögen und ihre Unabhängigkeit von besonderen Umgebungen.

Demgemäß glaubte Savory den Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten darin zu finden, daß erstere aus Elementen bestehen, welche in ihrer Entwicklung größtenteils auf einer Höhe stehen mit vielen der voll ausgewachsenen Körpergewebe. Sie sind daher mit diesen in ihren physischen Kennzeichen identisch, während die bösartigen Geschwülste aus ganz rudimentären Elementen bestehen, die in ihrer Entwicklung die embryonische Stufe des normalen Gewebes aufweisen.

Bard's Theorie (1885). Die „neoplastische" Zelle.

Eine dem Wesen der Embryonalzelle ähnliche Zelle, die L. Bard[2]) als neoplastische Zelle bezeichnete, wurde von diesem Forscher als die Keimstätte des Krebses angesehen. Diese Zelle weicht wenig von

---

[1]) Verhandl. des Royal College of Surgeons of England, 1884 (im übrigen behauptete Savory auch, daß die Zellen im allgemeinen, ebenso wie die Krebszelle, weder eine Membran noch einen Kern besitzen, sondern nur aus einem Protoplasma bestehen. Nach dem Tode sondert sich infolge einer Koagulation die Zellwand und der Kern von dem Inhalt ab. Die Membran und der Kern wären also, nach Savory, postmortale Erscheinungen!). Vgl. auch I. E. Alberts, l. c., S. 361.

[2]) Anatomie pathologique générale des Tumeurs, leur Nature et leur Classification physiol. par L. Bard (Prof. aggrégé à Lyon): Arch. de Physiol. norm. et pathol., 1885, Bd. V, S. 247—265 und Bd. VI, S. 498—525. Du Cancer précoce de l'estomac (Lyon Méd., 1884 und I.-D. von Mathieu, Lyon 1884). La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon (Arch. de physiol., 1886, p. 406—420). Vgl. auch: Arch. de Méd. expér., 1890, T. II, p. 387; Sém. méd., 1894, p. 113 und 446.

der Mutterzelle ab, sie ist nur voluminöser, saftreicher und chromatinreicher, der Kern ist größer, enthält gleichfalls mehr Chromatin als der Kern der normalen Zelle und zeigt keinerlei Degenerationserscheinungen. Pathologisch ist an dieser Zelle nur die gesteigerte Vermehrungsfähigkeit. Die Zelle ist dem induktiven Einfluß des Gesamtorganismus und der Nachbarzellen entzogen.

Die neoplastische Zelle und ihre Nachkommenschaft bewahren in ihrer Entwicklung die Eigenschaften des Ursprungsgewebes, auch an den sekundär erkrankten Stellen, die von der ersten Zellentwicklung ausgehen.

Diese Zelle machte Bard zum Ausgangspunkt einer „Krebstheorie", auf die wir hier etwas näher eingehen müssen, weil Bard zum ersten Male eine Theorie nicht auf der Basis von anatomischen oder entwicklungsgeschichtlichen Ergebnissen begründete, sondern weil er als Stützpunkt seiner Krebstheorie die pathologische Physiologie benutzte.

Auf Grund seiner Theorie definierte Bard den Tumor überhaupt folgendermaßen:

Nur solche neugebildeten Gewebe darf man als Tumor bezeichnen, . . . „qui reconnaissent comme origine une multiplication cellulaire active née sous l'influence d'une cause étrangère à tout travail inflammatoire proprement dit!"

Es handelt sich, nach Bard, bei den Tumoren um eine „Anomalie de développement cellulaire", die zu vergleichen ist mit der Entwicklung von Organen während des fötalen Lebens, und zwar um eine Art von Monstrosität (une monstruosité du développement cellulaire).

Weshalb in dem einen Falle sich „organes complexes", in dem anderen „des éléments primordiaux" bilden, darüber wissen wir, nach Bard, nichts.

Zu dieser Zeit, als Bard seine Theorie aufstellte, war gerade der Streit zwischen Cohnheim und Virchow entbrannt, ob die Wanderzellen (Cohnheim) oder die Bindegewebszellen (Virchow) die Entzündung hervorrufen.

Beide Zellarten sind aber, nach Bard, indifferenter Natur und Bard erkannte beide Hypothesen an.

Im Gegensatze nun zu diesen indifferenten Zellen, betonte Bard „la spécifité absolue des éléments anatomiques différenciés".

„Il faut entendre, sagt Bard[1]), par specificité des éléments anatomiques ce fait que les divers types cellulaires constituent tout autant de familles, de genres et d'espèces qui comme les familles, les genres et les espèces animales peuvent bien remonter dans la série ancestrale à une souche (Stamm) commune, mais qui ont poursuivi leur évolution collatérale et sont devenues inaptes à se transformer les unes dans les autres."

Selbst im Ei, das ein „organe complexe" darstellt, mit seinen Kernfäden und Mikrosomen, findet nie eine Verschmelzung und Vermischung der Originalelemente statt.

Also kann auch, nach Bard, niemals eine ausgewachsene, differenzierte Zelle in den embryonalen Zustand zurückkehren, um ein neues Leben anzufangen.

In dieser Beziehung zeigt sich also Bard als ein ausgesprochener

[1]) l. c. (S. 252).

Gegner der von Virchow aufgestellten Lehre von der Metaplasie der Zellen[1]).

Der bisher allgemein gültigen Ansicht, daß die Embryonalzelle eine vollständig indifferente Zelle sei, widerspricht Bard; auch die Embryonalzelle ist nicht indifferent, wir können es ihr bloß nicht, ebenso wie den Sporen von Parasiten, ansehen, welcher Natur sie ist.

Das Charakteristische an der Tumorzelle ist die Eigenschaft, die wir schon oben erwähnt haben, daß sie nicht den Gesetzen der Spezifizität und der „Reproduction de leur type atavique" gehorcht.

Joh. Müller's Ausspruch, daß alle Tumorgewebe ihre Analogie in einem normalen Gewebe des Organismus haben, wird von Bard dahin erweitert

„que toute tumeur tire son origine d'un groupe cellulaire de même type de l'organisme normal!"

Das Wichtigste bei der Krebsbildung ist also die Zelle, die Struktur ist, nach Bard, erst ein sekundäres Produkt. Und diese Zelle ist, nach Bard, eine spezifische, aber nicht im Lebert'schen Sinn als spezifisch der Form nach, sondern als „Cellule organisme vivant considerée dans sa physiologie et son évolution". Von dieser Zelle gehen alle Lebenserscheinungen aus, interzelluläre Sekretion, Degeneration usw. Der Unterschied zwischen der normalen und Bard's neoplastischer Zelle ist der, daß bei der ersten durch die der Zelle innewohnenden Kraft regelmäßig ein ausgewachsenes Stadium folgt, während bei der Tumorzelle ein Stillstand in der Entwicklung eingetreten ist. Statt Drüsen bilden sich z. B. Warzen oder Epitheliome.

Bard teilt allen Tumoren zwei Entwicklungsstadien zu; eine embryonale und eine ausgewachsene Form. Im übrigen unterscheidet er:

1. Einfache Tumoren (Tumeurs simples). (Tissu primordial unique dérivant d'un seul type cellulaire. Das Bindegewebe und die Gefäße spielen, nach Bard, überhaupt nur eine sekundäre Rolle.)
2. Tumeurs complexes, die auch ihren Ursprung von einem „unique tissu primordial" nehmen, aber von mehreren typischen Zellen abstammen, wie z. B. die Tumeurs vasculaires, die vom Bindegewebe, Muskeln und den Endothelien ihren Ausgangspunkt nehmen.
3. Die Tumeurs composées, die ihre Entstehung von verschiedenartigen Zelltypen auch verschiedenen Alters nehmen. Besonders bei den fötalen Inklusionen finden sich, nach Bard, „cellules d'origine et d'évolution différentes". Diese Entstehungsweise ruft bei den Tumoren auch verschiedene Gewebe hervor, die sich nachher zu einer Art von teratoidem Organismus vereinigen!

Vergleicht man die Bard'sche Einteilung der Geschwülste mit der bisher allgemein akzeptierten von Virchow, so entsprechen die Tumeurs simples den histoiden Geschwülsten, die Tumeurs complexes den organoiden und die Tumeurs composées den teratoiden Geschwülsten Virchow's.

---

[1]) Wir kommen auf diese Frage noch späterhin im Zusammenhange zurück.

Bei den Tumeurs simples unterscheidet Bard sechs große Familien:

I. Bindegewebiger Typus,
   a) embryonale Form (Sarkome),
   b) ausgereifte Form (Myxome, Lipome, Fibrome, Enchondrome, Osteome);

II. Tumoren epithelialer Natur (Haut),
   a) embryonale Form (Epitheliome und Endotheliome)[1],
   b) ausgereifte Form (Papillome, Dermoidzysten);

III. Tumoren drüsenepithelialer Natur,
   a) embryonale Form (Karzinome [Epithéliomes glandulaires alvéolaires], glanduläre Epitheliome),
   b) ausgereifte Form (Adenome, Zysten);

IV. Tumoren vom „Type musculaire",
   a) embryonale Form (Myosarkom),
   b) ausgereifte Form (Rhabdomyom);

V. Tumoren vom „Type nerveux",
   a) embryonale Form (Gliom usw.),
   b) ausgereifte Form (Neurom);

VI. Tumoren vom „Type lymphatique",
   a) embryonal (Lymphosarkom),
   b) ausgereifte Form (Lymphom).

Bei den Tumeurs complexes unterscheidet Bard:

I. den Type vasculaire sanguin,
   a) embryonale Form (Angiom),
   b) ausgereifte Form (Aneurysma cirsoides);

II. Type vascul. lymphat.,
   Lymphangiome.

Bei den Tumeurs composées sind die von zwei Geweben abstammenden Tumoren die sog. Odontome; nimmt die Neubildung ihren Ursprung von allen Geweben, dann bildet sich der Embryo!

Alle embryonalen Formen sind, nach Bard, bösartiger Natur, die ausgereiften Formen sind gutartig.

Das, was die eigentliche Bösartigkeit bei den malignen Formen darstellt, das schnelle Wachstum und die Metastasen, müssen, nach Bard, auf ein und dieselbe Ursache zurückgeführt werden.

„La prolifération cellulaire qui ne dépasse par les étapes évolutifs inférieures est précisement celle qui doit être à la fois et la plus rapide et la plus tumultueuse!"

Das Reproduktionsvermögen der alten Zelle ist = 0. Die embryonalen Zellen aber haben Massen von Kraft aufgespeichert, die die alten schon zur Bildung von Geweben aufgebraucht haben. Deshalb verlaufen die malignen Tumoren bei jungen Leuten auch um so bösartiger, weil hier die „Incitation hyperplasique primitive" auf geeignetere Gewebe trifft.

Es ist eine bekannte klinische Erfahrung, daß der Magenkrebs bei jungen Leuten z. B. viel bösartiger verläuft, als im höheren Alter.

Obwohl die Bard'sche Theorie mit der Cohnheim'schen große Ähnlichkeit hat, so ist doch ein großer Unterschied zwischen diesen beiden Theorien.

[1]) Die Stellung Bard's zu den Endotheliomen ist nicht ganz klar, er scheint die Endotheliome als besondere Tumorgruppe nicht anzuerkennen.

Nach der Bard'schen Theorie ist eine einzige, in ihrer Art spezifische Zelle der Ausgangspunkt der Krebsentwicklung, deshalb läßt Bard die Cohnheim'sche Theorie auch nur für Ausnahmefälle gelten, nämlich für solche Stellen, wo sonst normalerweise Epithelien nicht vorkommen. Im Gegensatze zu Cohnheim, hält Bard den Tumor für eine lokale Erscheinung, die in jeder Altersepoche auftreten kann „parceque cette embryogénie des tissus se poursuit pendant toute la durée de la vie de l'individu!"

Ein Übergang von gutartigen Tumoren in bösartige kommt, nach Bard, vor, wenn auch selten, aber nicht durch Umwandlung der alten Zellen in junge. Der Reiz, der eine ausgereifte Tumorform trifft, kann, nach Bard, unter Umständen auch embryonales Gewebe hervorrufen durch Produktion junger Zellen „qui ne dépasseront pas le type embryonnaire". Es findet eine Art von Substitution statt, das ausgereifte Gewebe wird vom embryonalen überwältigt.

Auf Grund aller dieser Erwägungen kommt nun Bard zu folgender Definition des Tumors:

„Toute tumeur est une masse de nouvelle formation, plus ou moin bien circonscrite, née sous l'influence d'une anomalie spéciale du développement embryogénique des tissus constituée par l'hyperplasie ordinairement durable, des éléments anatomiques normaux qui évoluent d'ailleurs dans leur direction atavique primitive, mais s'arrêtent à des étapes diverses de leur évolution physiologique!"

Nachdem Bard seine Ansichten über die allgemeine Entstehung der Tumoren auseinandergesetzt hat, wendet er sich nun speziell den Tumoren vom epithelialen Typus, den Epitheliomen und Adenomen zu.

Die Entstehung der Epithelialtumoren war, wie wir gesehen haben, durch die Arbeiten von Thiersch und Waldeyer auf die Epithelialzelle zurückgeführt worden, Virchow's Bindegewebstheorie ließ man fallen; nichtsdestoweniger hatte aber auch diese Theorie, wie wir noch sehen werden, ihre Anhänger, besonders bei den französischen Forschern, z. B. bei Cornil und Ranvier, gefunden.

Bard läßt auch die Epithelialtumoren aus seiner neoplastischen Zelle hervorgehen, aber nicht im Sinne von Remak, Thiersch und Waldeyer. Die Keimblätter spielen, nach Bard, keine Rolle. Die Epithelialtumoren, sagt Bard . . . „tirent leur origine d'une cellule unique ou d'un groupe cellulaire de même type de l'organisme normal . . .

Toute cellule épithéliale naît d'une cellule de même type qu'elle, et les diverses variétés des cellules épithéliales ne se transforment pas plus les unes dans les autres que dans un type cellulaire plus éloigné, comme le serait par exemple une cellule nerveuse ou musculair . . .

Les diverses variétés physiologiques de cellules épithéliales peuvent toutes en effet présenter l'anomalie de leur développement embryogénique, qui donne naissance aux tumeurs."

Die bisherige Einteilung der Epithelialtumoren in Epitheliome, Papillome, Adenome und Zysten hält Bard für eine unwissenschaftliche.

Dabei ist auch noch zu bemerken, daß die histologische Definierung des Karzinoms bei den französischen Forschern eine von den deutschen Autoren verschiedene war. Die Franzosen verstanden unter einem Karzinom einen Tumor von epithelialer Natur; die Epithelzellen

sind in Alveolen eingeschlossen, begrenzt von einem bindegewebigen Stroma, „et qui forment par leur communication un système caverneux".

Diese letztere Eigenschaft hielten die französischen Autoren für ein unerläßliches Kriterium des Karzinoms, während die deutschen Autoren auf dieses kavernöse System kein Gewicht legten.

Ein fernerer Unterschied in der Auffassung der deutschen und französischen Autoren betraf die Hauttumoren, „formées de bourgeons arrondis qui végètent dans les tissus fibreux" Geschwülste, die von deutschen Autoren als Karzinome angesehen wurden, während die Franzosen diese Tumoren als „tubulöse Epitheliome" bezeichneten.

Bonnet[1]) verwarf gleichfalls die bisherige Einteilung der Geschwülste.

Er sagt . . . „que les éléments en se groupant constituent des tissus néoplasiques des tumeurs entre lesquelles se trouvent encore des transitions ménagées."

Bard teilte die Epithelialtumoren ein in Haut- und Drüsenepitheliome.

Bei den Hautepitheliomen unterscheidet er die Epidermis- und Schleimhautepitheliome.

Die Epitheliome und Papillome sind, nach Bard, leicht voneinander zu unterscheiden, im ersteren Falle findet man massenhaft irregulär angeordnete Zellen, während sie bei den Papillomen die Papillen bedecken.

In beiden Fällen handelt es sich aber um ein und dieselben Epidermiszellen.

Weshalb aber in dem einen Falle Epitheliome, im anderen Papillome entstehen, erklärt Bard folgendermaßen:

„Les épitheliomes sont formées par la prolifération diffuse d'éléments, qui n'ont rien sû construire", das Gewebe ist embryonal geblieben. Bei den Papillomen findet aber ein langsames und gesetzmäßiges Wachstum statt. Die Epitheliome sind bösartig, die Papillome, die Bard als „adénomes épidermiques" bezeichnet, sind gutartig.

Das Stroma hält Bard nur für untergeordneter Natur: bei langsamem Wachstum nimmt es die ausgereifte Form an und ist deshalb gutartig, bei schnellem Wachstum bleibt das Stroma embryonal und wird aus diesem Grunde bösartig.

Deshalb meinten auch Cornil und Ranvier[2]), daß „les Epithéliomes les plus graves sont ceux qui possèdent un stroma entièrement embryonnaire et ceux, dans lesquels la périphérie de la tumeur offre le même état embryonnaire du tissu conjonctif" . . .

Weiter erörtert nun Bard die Entwicklungserscheinungen der Epitheliome und Papillome. Bei beiden Formen findet man die „Évolution cornée", beim Epitheliom im Zentrum, weil dort die alten Zellen vorhanden sind, bei den Papillomen auf der Oberfläche.

Bard beschreibt zum ersten Male noch eine neue Form der Entwicklung, die er als „Évolution sébacée" bezeichnete, bei der von ihm als „Epitheliome sébacée" benannten Geschwulstart.

„Dans les diverses tumeurs des deux types épidermiques il peut exister tous les intermédiaires entre les formes épithéliomateuses les plus

[1]) Introduction à l'étude des tumeurs. Thèse Lyon, 1881, p. 8.

[2]) Manuel d'histologie pathol. 2. Aufl. Paris 1884.

embryonnaires et les plus malignes et les formes adénomateuses les plus parfaites et les plus benignes."

Bei den Schleimhautepitheliomen unterscheidet Bard, wie auch die anderen Forscher, solche vom Typus der Pflaster- und solche vom Typus der Zylinderepitheliome.

Die zweite große Gruppe der Epitheliome bilden die Drüsenepitheliome.

Auch die Zellen dieser Epitheliome nehmen denselben Entwicklungsgang, wie die der Hautepitheliome.

„Aux diverses étapes de cette évolution physiologique correspondent des caractères morphologiques, qui se retrouvent dans les diverses variétés de leurs tumeurs embryonnaires."

In normaler Weise entwickeln sich diese Zellen mit dem Bindegewebe zu Tubuli oder Azini — „à l'état pathologique il est habituel que les tumeurs glandulaires ne vont pas sans un stroma plus ou moins abondant auquel on a fait jouer à tort le rôle principal."

Das andere Ende der Stufenleiter bei der Entwicklung der Zellen bilden die glandulären Adenome, die zur Sekretion geeignet sind.

Nach Bard kann also jede Zellspezies der Sitz einer neoplastischen Zellerkrankung werden, für jede Zellspezies gibt es eine Karzinomform, die ihr eigen ist, und der Eigentümlichkeiten des ursprünglichen Zellgewebes und eine Entwicklungsbeharrlichkeit anhaften. Den Virchow'schen Satz: „Omnis cellula e cellula" erweiterte Bard dahin, daß er sagte: „Omnis cellula e cellula ejusdem naturae".

In einer späteren Arbeit[1]) stellte Bard noch seine Theorie von dem „arbre histogénétique" auf. Das Ei teilt sich in Tochterzellen und diese weiter fort. Es bildet sich ein Stamm mit Ästen. Nur an dem äußersten Ende der Zweige finden sich differenzierte Zellen, die durch nichts in ihrer Spezifizität geändert werden können. Epithelialtumoren entstehen aus Epithelien, Bindegewebstumoren aus Bindegewebe. Der Ersatz der alten Zellen durch neue geht nach bestimmten Gesetzen vor sich, wenn die leitende Kraft aber verloren geht, dann tritt eine Unregelmäßigkeit ein, es bilden sich entweder zu viel Zellen, und dann entsteht ein Tumor, oder gar keine.

Auf diesem „arbre histogénétique" Bard's begründeten viele französischen Forscher, z. B. Fabre-Domergue, eine Vererbungstheorie.

„Toutes les cellules d'un organisme", sagt Domergue[2]), „possèdent la propriété héréditaire de donner naissance à un néoplasme".

In bezug auf die Art des Wachstums der Karzinome vertritt Bard denselben Standpunkt wie späterhin Ribbert, daß die Karzinome nur durch die eigene, den Zellen innewohnende Kraft wachsen.

„Ni le tissu conjonctif, ni les globules blancs n'interviennent dans le processus d'accroissement et d'extension des tumeurs épitheliales."

Die Nachbargewebe nehmen nicht teil, sondern atrophieren durch den auf sie ausgeübten, mechanischen Druck.

Die Metastasen entstehen, nach Bard, nicht durch eine allgemeine Diathese, sondern:

„Des cellules détachées de la tumeur primitive emportées par les courants lymphatiques ou sanguins qui se sèment là, où elles tombent, et fondent sur place des colonies de peuplement direct capables à leur tour de dépasser en prospérité elle-même."

---

[1]) Anatomie pathol. Paris 1890. [2]) l. c. S. 373.

Die Gewebe, in welche Metastasen gelangen, nehmen, nach Bard, am Wachstum nicht teil, denn eine Bindegewebsschicht trennt die Krebsinvasion vom normalen Gewebe.

Die Metastasen haben denselben Bau wie der Primärtumor, auch die Zellen sind dieselben und behalten oft ihren Charakter in den Metastasen, wie es z. B. bei den Pankreaszellen in der Leber der Fall ist[1]).

Sowohl bei Savory als auch bei Bard und Kelling[2]), spielt also die Embryonalzelle die wesentlichste Rolle.

Auf die Bedeutung, die Kelling bei der Karzinombildung den Embryonalzellen beimißt, haben wir schon S. 367 hingewiesen.

Kommen nun Embryonalzellen im ausgewachsenen Organismus nur bei bösartigen Tumoren vor?

Das ist nicht der Fall; denn auch bei verschiedenen anderen Krankheiten, z. B. bei der interstitiellen Nierenentzündung, werden die in der Norm protoplasmareichen, gegeneinander wenig scharf begrenzten Epithelien, kleiner und weniger protoplasmareich, kubisch und zahlreicher, um den erweiterten Raum auszufüllen. Die Zellen werden, nach Ribbert[3]), mehr indifferent.

Ebenso können auch, nach Ribbert, die Endothelien ihre normale, glatte Beschaffenheit aufgeben und eine epithelähnliche, kubische Gestalt annehmen. Nach Ribbert bedeutet diese Veränderung der Epithelien den Übergang in einen indifferenten Zustand, d. h. die Zellen kehren wieder zu der Form zurück, die sie entwicklungsgeschichtlich einmal besessen haben, bevor sie die für sie spezifische Form annahmen.

Daß Embryonalzellen nicht nur bei entzündlichen Geweben, sondern auch in normalen Geweben vorkommen, ohne einen Cancer hervorzurufen, hat auch der französische Forscher Dubois[4]) beobachtet. Auf den Chromatingehalt in den Geschwulstzellen, die den Zellen einen embryonalen Charakter verleihen, hat besonders Wilhelm Pfitzner[5]) aufmerksam gemacht. Auch die Bindegewebszellen können nach Salomon Stricker[6]) und vielen französischen Autoren, durch ein Gift oder einen mechanischen Reiz in den „État embryonnaire“ übergeführt werden, indem ihr Protoplasma reichhaltiger wird.

Über diese Verjüngungstheorie sprach sich nun C. Weigert[7]) folgendermaßen aus:

„. . . diese Anschauung über Verjüngung lebender Wesen (und solche sind ja die Zellen) durch chemische Stoffe ist nicht neu. Uralt ist vielmehr der Glaube, daß ein lebendes Wesen verjüngt werden könne durch die „bekannten Säfte der Hexen“ per quos renoveta senectus in florem redeat primosque recolligat annos“. . . .

Ich hoffe, sagt Weigert, die moderne Verjüngungstheorie wird ebenso in den Bereich der Fabel verwiesen werden wie die alte!

Spricht sich hier Weigert, gelegentlich des Streites zwischen Cohnheim und Stricker[8]), mehr ironisch über diese Rückkehr der Zellen

[1]) Wir kommen noch späterhin auf diese Frage zurück.
[2]) Vgl. S. 367.
[3]) l. c. S. 374.
[4]) Vgl. Zentr.-Bl. f. Bakt., Bd. 20, S. 687.
[5]) Virchow's Archiv, Bd. 103, 1886, S. 275.
[6]) Vgl. Deutsche Med. Wochenschr., 1893, S. 479.
[7]) Virchow's Archiv, Bd. 88, S. 308.
[8]) Vgl. Deutsche Med. Wochenschr., 1893, S. 175.

in den Jugendzustand aus, so sucht Paget[1]) speziellere Gründe heranzuziehen für den Nachweis, daß die Krebszelle nicht mit der Embryonalzelle identisch sein könne. Die Embryonalzellen sind an physiologische Entwicklungsgesetze gebunden; denn eine embryonale Leber kann sich nicht von selbst in eine Lunge umwandeln.

Denselben Standpunkt vertrat auch I. Marshall[2]), der ebenfalls betonte, daß die Embryonalzelle stets den biologischen Gesetzen folge.

Speziell gegen die Bard'sche Theorie wandte sich Fabre-Domergue[3]); während L. Pfeiffer[4]) die Bard'sche Hypothese für seine parasitäre Theorie zu verwenden suchte.

Auf Grund der Bard'schen Theorie müßte der von Pfeiffer als Ursache des Krebses vermutete Parasit[5]) nur je eine Zellspezies mit seiner Nachkommenschaft heimsuchen und alle anderen unbehelligt lassen.

Das wäre nun, nach Pfeiffer, aber tatsächlich beim Zellparasitismus der Fall; denn es gibt, nach Pfeiffer, spezielle Epithel-, Muskelzell- und Serumschmarotzer.

Jedenfalls hat nun auch die Lehre, daß die Embryonalzelle die Keimstätte der Krebsbildung wäre, eine starke Erschütterung erhalten, da der Nachweis von der Identizität der Krebszelle mit der Embryonalzelle nicht erbracht werden konnte.

Die Befruchtungstheorien.

Die Zellkonjugation; Epithelinfektion, durch ein unbekanntes Virus. Die Befruchtung durch Leukozyten (Chromatinkörner). Allgemeines über die Bedeutung der Leukozytenbefunde in den Krebstumoren. Schleich's Befruchtungstheorie. Die Kernkonjugation. Auerbach's Theorie. Die Eizelle und ihr Verhältnis zur Krebsentstehung (Critzmann's und Beard's Zwillingstheorie).

Die merkwürdige Eigenschaft der Krebszelle, unbegrenzt zu wuchern, hatte seit der Entdeckung der Zelle und ihrer Beziehungen zur Krebsentstehung, das meiste Interesse aller Krebsforscher in Anspruch genommen. Man hatte, wie wir im Laufe der Abhandlung wiederholt erörtert haben, alle möglichen Gründe für diese charakteristische Eigenschaft der Krebszelle angeführt, ohne jedoch zu einem definitiven Resultat zu gelangen.

Schon John Simon[6]) hatte die Vermutung ausgesprochen, daß die Ursache der unbegrenzten Wucherungsfähigkeit möglicherweise auf einen Kopulationsvorgang zurückgeführt werden könne, den die Zelle mit einem kontagiösen Ferment eingehe[7]).

[1]) Brit. med. Journ. Nov. 1887.

[2]) The Morton lecture on Cancer; Lancet 21./11. 1889 und 22./8. 1891. Die Statuten der im Jahre 1887 von Morton in London begründeten Stiftung bestimmten, daß alljährlich eine Autorität über Cancer und cancerous diseases einen Vortrag halten müßte.

[3]) l. c. S. 373.

[4]) Die Protozoen als Krankheitserreger, mit 5 Nachträgen. Jena 1895.

[5]) Wir kommen noch späterhin auf dieses Gebiet im Zusammenhang zurück.

[6]) Brit. med. Journ. 16. Febr. 1878. (An Address on some Points of Science and Practice concerning cancer.)

[7]) In the genesis of primary cancer, we have evidence of two forces: One the natural growths-power of the texture, the other a power which is at least relatively foreign; and the cancer which will act. Zymotically on other organs expresses the co-operation of those two powers.

Wir haben dann gesehen, wie die ganze Köster'sche Theorie[1]) sich auf den Beobachtungen Recklingshausen's aufbaute, daß Zellen aus dem Bindegewebe in die Lymphgewebe eindringen und eine lebhafte Wucherung erzeugen.

Späterhin erweiterte noch Recklinghausen[2]) seine Ansicht von dem Befruchtungsvorgang, indem er meinte, daß der ganze Wucherungsvorgang zurückzuführen wäre auf einen anstoßenden, befruchtenden und ansteckenden Einfluß, welcher an der Zelle haftet und von Zelle zu Zelle übertragen wird, vielleicht nach Art der geschlechtlichen oder ungeschlechtlichen Zeugung, so daß der befruchtende Elementarorganismus von seinem Leibe Materie gleichsam Fleisch und Bein von sich auf die Nachbarzellen überpflanzt, vielleicht in der Wirkungsart besonderer Körper, welche den chemischen Vorgängen in dem Organismus jene besondere Richtung geben, die in den Fermentwirkungen zutage tritt.

Doch gegen diese Anschauung wandte sich sofort Ribbert, der energisch bestritt, daß eine Infizierung der benachbarten Epithelien stattfindet, da nach seiner Lehre, wie wir gesehen haben, das Karzinom aus sich herauswächst, und nicht durch Umwandlung der Nachbargewebe.

Wir haben dann geschildert, wie W. Müller's[3]) Infektionstheorie derselbe Gedanke zugrunde lag. Das Virus, das die Epithelien zu Wucherung anregt, verglich Müller mit einem Spermatozoid, während Rudolf Maier[4]), ähnlich wie John Simon, einen Eiweißkörper, ein Ferment, als das befruchtende Agens ansah.

Man hatte bisher nur einen hypothetischen Befruchtungsfaktor angenommen, ohne direkt bestimmen zu können, welcher Art dieses Agens wäre.

Erst Klebs trat mit genaueren Einzelheiten über diesen Befruchtungsprozeß hervor. Wir haben schon an einer früheren Stelle betont[5]), daß Klebs die Entstehung des Krebses auf eine epitheliale Infektion zurückführte, indem er annahm, daß durch das Eindringen epithelialer Elemente eine Umwandlung der Nachbarteile stattfindet[6]).

Klebs stellte sich diesen Prozeß gleichsam als einen Befruchtungsvorgang vor, indem die vom Mutterboden abgelösten Protoplasmakörperchen mit dem Plasma der bindegewebigen Elemente verschmelzen, worauf dann die Furchung und die Bildung von großkernigen Epithelzellen einträte.

Späterhin glaubte Klebs[7]) in den Leukozyten den befruchtenden Faktor gefunden zu haben, der die Epithelzelle zur Wucherung anrege. Klebs fand in Krebsepithelien häufig eingeschlossene Leukozyten, auch Fragmente von solchen, welche, teils von einem hellen Hofe umgeben waren, teils frei im Protoplasma des Zellenleibes lagen. Auch innerhalb der karyokinetischen Figuren[8]) fand Klebs[9]) oft Kern-

[1]) Vgl. S. 239.
[2]) Die Adenomyome und Cystadenome des Uterus und der Tubenwandung. Berlin 1896.
[3]) Vgl. S. 249.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 70, 1877, S. 378.
[5]) Vgl. S. 248.
[6]) Regeneration des Plattenepithels (Arch. f. experim. Pathol., Bd. III, S. 154). Vgl. auch: Prager Vierteljahrsschr., 1875.
[7]) Allg. Pathologie. II. Teil. Jena 1889. S. 399.
[8]) Wir kommen auf diesen Gegenstand noch späterhin zurück.
[9]) Vgl. auch Vortrag auf der 62. Naturforscherversammlung.

fragmente von Leukozyten. Nach Klebs nun vereinigt sich das Chromatin der Kernfragmente direkt mit den Chromatinschleifen des sich teilenden Kernes — ein Vorgang der, nach Klebs, einen Kopulationsprozeß darstellt. Es bilden sich dadurch Zustände von Hyperchromatose, welche zur Bildung wahrer Riesenmitosen führen und dadurch das Wachstum und die vermehrte Teilung der Geschwulst veranlassen.

Es handelt sich, nach Klebs, also hierbei um eine symbiotische Entstehung von Vegetationsvorgängen in den Geschwülsten, und Klebs identifiziert diesen Prozeß mit dem bei der Befruchtung des Eies vor sich gehenden, nur daß in dem letzteren Falle ein Spermatozoon, im ersteren aber die durch die Leukozyten in die Zelle eingeführten Chromatinkörperchen, die Klebs als die „Keimkörner" des Karzinoms ansieht, das befruchtende Agens darstellen. Die Störung des normalen Wachstums der Zelle nannte Klebs „Blastose".

In Deutschland war hauptsächlich v. Hansemann[1]) ein Vertreter der Klebs'schen Befruchtungstheorie.

Auch in England erkannte man die Klebs'sche Befruchtungstheorie an. Schon früher hatten Creighton und dann Shattock und Ballance[2]) dieselbe Theorie verteidigt.

Die beiden zuletzt genannten Autoren hatten nämlich die mikroskopische Beobachtung gemacht, daß bei längerer antiseptischer Aufbewahrung von frischen Gewebsstücken in den Zellen des Karzinoms und des Stromas ein körniger Kernchromatinzerfall vorkommt (durch Fuchsinfärbung nachzuweisen!). Die Chromatinteilchen wandern in das Protoplasma und bleiben in fädiger Verbindung mit dem Kern. In normalen Geweben fanden sich derartige Erscheinungen, nach Shattock und Ballance, nicht.

Auch diese Autoren hielten die Chromatinkörperchen, die sie mit „Granula" bezeichneten (identisch mit Klebs' Keimkörnern), für die Keimkörner des Karzinoms.

Aber bald machte sich gegen die Klebs'sche Befruchtungstheorie eine Opposition geltend.

Zunächst betonte Hauser[3]), daß er niemals eine Verschmelzung derartiger Kernfragmente mit der gesetzmäßig entwickelten Kernteilungsfigur beobachtet hätte; es war vielmehr mit der Anwesenheit solcher Chromatinkörper stets eine Unregelmäßigkeit in der Entwicklung der Kernfigur verbunden (unregelmäßige Lagerung, Konglutination der Chromatinschleifen usw.).

Die Chromatinkörner finden sich, nach Hauser, nur im Anfangsstadium des Kernteilungsprozesses, eher wird dadurch eine Störung als eine Förderung des Kernteilungsprozesses hervorgerufen. Nach Hauser dienen die eingewanderten Leukozyten, deren Anwesenheit in den Epithelien nicht bestritten wird, mehr zur Ernährung der Epithelien!

Auch Noeggerath[4]) spricht den Leukozyten jede aktive Beteiligung an dem Wachstum und Aufbau der Geschwulst ab.

Die Leukozyten können Teile zertrümmern, und mit diesen beladen, in die Lymphräume gelangen.

Noeggerath will dies durch folgende Reaktion nachgewiesen haben:

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 119, 1890 und: Arch. f. Physiologie, 1890, S. 366.
[2]) Transact. med. Soc. of London, 1889 und: Brit. med. London, 1888, p. 1059.
[3]) Das Zylinderepithelcarcinom usw. p. 73.
[4]) Beiträge zur Struktur und Entwicklung des Carcinoms. Wiesbaden 1892.

Alte Präparate, in Balsam eingeschlossen und mit Alaunkarmin gefärbt, werden durch Xylol und Alkohol zu erneuter Farbenaufnahme vorbereitet und dann nach Gram nachgefärbt. Violett wird dann ausgezogen, und die rote Farbe scheint wieder durch, dann bleiben alle Leukozyten rosarot, während die Karzinomkerne und ihre Derivate dunkelviolett erscheinen.

Auch R. Beneke[1]) legte den in den Karzinomzellen gefundenen Chromatinkörnchen nicht die fundamentale Bedeutung bei, die Klebs ihnen gibt, da derartige Chromatinkörperchen, nach Beneke, allgemein bei nekrotischen Vorgängen gefunden würden.

Direkt ironisch kritisiert C. Karg[2]) die Klebs'sche Theorie: „Mit der ihm eigenen bilderreichen Phantasie", sagt Karg, „verfolgt Klebs alle Stadien, welche die Zelle vom Moment des Eindringens des befruchtenden Keimkorns an bis zum Abschluß der Teilung durchläuft, und gibt davon Abbildungen!"

H. Stroebe[3]) hielt die Klebs'sche Hyperchromatose für eine Degenerationserscheinung des Kerns; denn Safranin und die Flemming'sche Lösung färben auch Degenerationsprodukte.



Fig. 12.
Aus Stroebe: Zelluläre Vorgänge in Geschwülsten. Tafel I.

Nach Stroebe finden sich in den Kernen neben dem feinen Chromatinnetz ein oder mehrere größere, glänzende, homogene Körner und Bälkchen mit intensiv leuchtender, roter Safraninfärbung. Diese Körnchen, die identisch sind mit Klebs' Keimkörnchen, hielt Stroebe für Degenerationsprodukte: das feine Chromatingerüst des Kerns fällt zusammen und bildet Klumpen (Pfitzner)[4]).

Das vermehrte Auftreten färbbarer Substanzen im Kern, das blasige Aufgetriebensein des Protoplasmas spricht, nach Stroebe, für eine Degenerationserscheinung.

Die Leukozyten spielten schon in früherer Zeit in der Krebspathologie eine große Rolle. Hatte doch Classen[5]) seine Theorie darauf begründet, daß die Krebszellen aus den Leukozyten sich entwickelten, und Rollett[6]) hatte sogar die Leukozyten als die „Keimzellen" angesprochen, aus deren Teilung oder Sprossung sämtliche Körpergewebe entstehen.

Diese Ansichten erwiesen sich nun als irrige. Nichtsdestoweniger haben die Leukozyten doch ihre Bedeutung für die Karzinomentwicklung. Schon Hauser hatte, wie wir oben erwähnt haben, die Leukozytenbefunde in den Karzinomzellen dahin gedeutet, daß sie zur Ernährung der Krebszelle dienen.

[1]) Vgl. Sammelreferat in Schmidt's Jahrbüchern. 1892.

[2]) Über das Carcinom (Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892, Festschrift für Thiersch).

[3]) Zur Kenntnis verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. (Beitr. zur patholog. Anatomie und allg. Pathologie 1892, Bd. 11, Heft 1.)

[4]) Virchow's Archiv, 1886, Bd. 103.

[5]) Vgl. S. 246. [6]) Vgl. S. 248

Bekanntlich sind nach der Metschnikoff'schen Phagozytenlehre die Leukozyten „Freßzellen", die imstande sind, kleine Partikelchen, auch Bakterien ihrem Körper einzuverleiben und zu verdauen.

Daß auch die Krebszelle eine derartige Eigenschaft besitzt und die eingedrungenen Leukozyten frißt und verdaut, will Nikiforoff[1]) als erster beobachtet haben.

Auch Stroebe[2]) fand Leukozyten, sowohl in den Karzinomepithelien, als auch in den Stromazellen, und zwar in aufgelöstem Zustande.

Stroebe sah die Leukozyten im Protoplasma der Zelle, welche sie aufgenommen hatte, oft von einem hellen Hofe umgeben, so daß sie in einer Vakuole zu liegen schienen, oft jedoch fand er nur Trümmer, in Gestalt glänzender, durch Safranin scharf rot gefärbter, homogener Tropfen oder Schollen!

Oft war der Leukozyt ganz aufgefressen, dann war im Protoplasma der Geschwulstzelle nur noch eine helle, vakuolenartige Stelle vorhanden, welche Stroebe, ebenso wie Nikiforoff, als Residuum eines Leukozyten deutete. Auch Stroebe teilt die Ansicht Hanser's, daß die Leukozyten als Nahrung für die Geschwulstzellen dienen; die Klebssche Befruchtungstheorie konnte er nicht bestätigen.

Wir werden noch späterhin bei Besprechung der Parasitentheorie auf die Bedeutung der Leukozytenbefunde in Karzinomen zurückkommen, jedenfalls haben diese Tatsachen zu vielfachen irrigen Deutungen geführt. Selbst Anhänger der Parasitentheorie, wie z. B. Borrel[3]), gaben zu, daß die als Parasiten gedeuteten Befunde degenerierte Leukozyten wären, während Ruffer[4]) behauptete, daß die Leukozyten in die Epithelien eindringen, um die darin angeblich befindlichen Parasiten zu fressen, wie er dies besonders bei frischen Metastasen beobachtet haben wollte.

Andererseits hielt nun R. Beneke[5]) die Leukozytenbefunde in Krebstumoren, im Gegensatze zu Klebs, für eine sekundäre Erscheinung, als eine Begleiterscheinung der Geschwulstentwicklung wegen der innerhalb der Tumoren sich bildenden Noxen. Als Beweis für diese Behauptung führt Beneke die Befunde von Leukozyten in der Nähe von Tumoren, besonders in den Saftspalten größerer Gefäßstämme, an, mithin wären die Leukozyten, nach Beneke, auf der Rückreise von dem Tumor zur Lymphdrüse begriffen, dabei hätte der Kern aber seine volle Ausbildung behalten; die Leukozyten haben also den Tumor passiert, ohne verbraucht zu werden.

Während nach der Leukozytentheorie das befruchtende Agens von außen in die Zelle eindringt, glaubte nun Auerbach auf Grund der schon (S. 412) erwähnten Entdeckung, daß der Kern zwei verschieden färbbare Substanzen enthalte, diesen Prozeß in die Zelle selbst, speziell in den Kern, verlegen zu müssen.

Auerbach glaubte, daß durch das Mobilwerden der roten, erythrophilen und der blauen, kyanophilen Substanz ein Befruchtungsvorgang stattfinde. Im Kernchromatin sind, nach Auerbach, wie wir gesehen haben, zwei farblich und chemisch unterscheidbare Substanzen vor-

[1]) Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. 8.

[2]) l. c. S. 434.

[3]) Sur un mode de formation cellulaire intranucléaire pouvant éveiller à tort l'idée de parasites dans l'épithéliome. (Soc. de Biol., 1892, p. 14 16.)

[4]) 11. Internationaler med. Kongreß. Rom 1894.

[5]) Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in die Niere, nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie; Ziegler's Beiträge, 1891, Bd. 9, S. 440.

handen, die kyanophile und die erythrophile Substanz, daneben findet man aber noch feine, rote und blaue Körnchen, besonders in der Embryonalzeit. Beide Substanzen sind in der Regel fein miteinander gemischt. Auerbach meint nun, daß die zweierlei chromatophilen Substanzen des Kerns zu einer verschiedenen Geschlechtlichkeit beider Substanzen in Beziehung ständen, daß die eine eine männliche, die andere eine weibliche Kernsubstanz darstellte.

So fand er, wie wir gesehen haben, daß bei reifen Spermatozoen der Kopf sich blau färbt — also kyanophil, das Mittelstück und der Schwanz aber rot — also erythrophil ist, auch das Keimbläschen und der Dotterkörper färbten sich rot.

Nach Auerbach ist nun die kyanophile Substanz männlicher Natur, die erythrophile aber weiblichen Charakters.

Die Zellen werden nun beim Karzinom mit Kernsubstanz überschwemmt. Die Karzinomzelle verhält sich wie eine Eizelle, aktive Kernsubstanz wird ihr zugeführt, die aber nur der Tochterzelle zugute kommt, dadurch wird nun der Charakter der Zellgeneration vollständig geändert.

Die Auerbach'sche Theorie wurde zur Erklärung des Krebsproblems in neuerer Zeit wieder von Bashford u. J. A. Murray[1]) aufgenommen.

Diese Autoren glaubten bei den bösartigen Geschwülsten Kernteilungsvorgänge beobachtet zu haben, die in ihrem Verlauf vollständig der Reifung der Keimzellen bei Metazoen gleichen.

Die Autoren wiesen darauf hin, daß, ebenso wie bei den normalen Keimzellen die heterotypische Kernteilung die Befruchtung vorbereitet, sich auch bei den bösartigen Geschwülsten ein ähnlicher Prozeß vollzieht. Diese Forscher glaubten in der Kernkonjugation einen wichtigen Faktor zur Klärung aller Fragen, die das Krebsproblem betreffen, gefunden zu haben. Sie beobachteten bei Mäusen, daß bei der Transplantation von Geschwulstteilen, bei denen sich eine Kernkonjugation vorfand, bessere Resultate erzielt wurden, als bei solchen ohne Kernkonjugation.

Die Kernkonjugation, sagt Bashford[2]), vermag ohne weitere Hypothesen alle Charakteristika einer bösartigen Geschwulst zu erklären, nämlich ihren lokalen, gelegentlich polyzentrischen Ursprung, ihre Unabhängigkeit, ihre Fähigkeit infiltrierend zu wachsen, ihre Differenzierung in der Richtung des Muttergewebes, die Erscheinungen der künstlichen Übertragung und deren Beschränkungen und schließlich die sekundäre Bösartigkeit komplizierter, unzweifelhaft kongenitaler Tumoren. Eine bösartige Geschwulst, sagt Bashford, ähnelt mehr einer Protozoenkolonie, die durch Kernkonjugation entstanden ist, als einem Metazoenembryo oder Individuum. Bashford leugnet aber ganz energisch, daß das krebsige Gewebe und das Keimgewebe identisch seien.

Eine der Klebs'schen Theorie ähnliche Hypothese veröffentlichte im Jahre 1890 C. L. Schleich[3]).

Auch Schleich glaubt, daß der ganze Werdegang des Karzinoms

[1]) Conjugation of resting nuclei in an epithelioma of the mouse. (Proceedings of the Royal Society London, vol. 73.)

[2]) Vgl. auch Karzinomliteratur (Beilage zur Deutschen Medizinalzeitung), II. Jahrg. Nr. 9.

[3]) Die Ätiologie der Geschwülste. Versuch einer Analyse ihres Wesens, 1890. (Selbstverlag) in Kommission bei Enslin und: Infektion und Geschwulstbildung (Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 3).

nur in der Entwicklung des befruchteten Eies sein Analogon habe.

Die Geschwulst ist, nach Schleich, ein Produkt pathologischer Zeugung und Befruchtung. Das Befruchtende, gewissermaßen das pathologische Sperma, kann, nach Schleich, kein Kokkus, kein Krebssaft usw. sein, sondern es ist etwas der befruchteten Zelle an Dignität völlig gleichstehendes, adäquates, es ist die infektiös gewordene Gewebszelle selbst.

Infektiös kann aber jede Zelle werden, welche in gewissen Stadien Reizungen ausgesetzt ist, jede Zelle kann eine Art pathologischen Spermas abgeben und durch Konjugation mit ihrer Nachbarzelle dieselbe befruchten.

Damit glaubt nun Schleich die Ursache für die Entstehung von histoiden, typisch und atypisch organoiden Geschwülsten gefunden zu haben.

Nur durch diese Erklärung wird es, nach Schleich, verständlich, daß so weit gehende Analogien, welche sogar die allerfeinsten, der Forschung zugänglichen Kernteilungsphänomene umfassen, zwischen Tumorgewebe und embryonalem Proliferationsgewebe bestehen.

Allerdings hat Schleich niemals eine Zelle im Stadium der Konjugation beobachtet, aber er meint, auch dem Ei sehe man es nicht an, ob es befruchtet sei, nur aus der sich manifestierenden Bewegung der inneren Teile — an der Kernteilung, Furchung usw. könne man den Zustand der Befruchtung erkennen.

„Wenn ich", sagt Schleich, „eine Bindegewebszelle, eine Muskelzelle oder eine Epithelzelle in einem Zustande sehe, der mir verrät, daß in denselben eine besondere Bewegungsrichtung angeregt ist, daß hier ein besonderer formativer Reiz ausgeübt wird, so bin ich nach dem Stande der Wissenschaft berechtigt zu sagen, hier kann nur etwas eingewirkt haben, das sich zum Spermatozoon verhält, wie etwa die Eiterzelle zum Kolostrumkörperchen, daß eine Art pathologischer Befruchtung stattgefunden hat, die in dem Modus physiologischer Befruchtung ihr einziges Paradigma hat."

Und diese Befruchtungsenergie wohnt den Zellen des eigenen Organismus inne, jede Zelle kann unter gewissen Umständen infektiös werden.

Die Geschwulstbildung ist also, nach Schleich, eine Form der endogenen Infektion.

Dabei handelt es sich nun, nach Schleich, nicht um ein Gewebe, welches zu embryonalem Keimgewebe wird, sondern um einen völlig neuen Befruchtungsmodus, welcher dem Gewebe einen, von der embryonalen Befruchtung fern abgelegenen, völlig neuen, ja heterologen Bewegungsanstoß erteilt. In dieser Fremdartigkeit liegt auch, nach Schleich, die Ursache der Heterologie der echten Geschwülste.

Aus diesen Gründen bekämpft Schleich auch die Embryonaltheorie von Boll (vgl. S. 328), von der Rückkehr des Gewebes zu embryonalem Keimgewebe infolge Rückkehr der Gefäße und des Bindegewebes zu Gefäßkeimgewebe. Denn wäre dies denkbar, so müßte, nach Schleich, aus diesem embryonalen Keimgewebe auch das werden, was sonst aus ihm wird, nämlich normales Gewebe.

Ebenso wendet sich Schleich gegen Cohnheim's Theorie. Auch liegengebliebene, entwicklungsfähige, embryonale Keime können sich nur

zu dem entwickeln, was zu werden ihre ursprüngliche Bestimmung war, d. h. normales Gewebe.

Die Cohnheim'sche Theorie hat nur für gewisse Tumoren, wie für die Teratome, Nävi usw. Gültigkeit. Für die extrauterin entstehenden Tumoren kann man aber nur einen erneuten pathologischen Befruchtungsvorgang heranziehen, welcher erst dann einsetzt, wenn der von der Zeugung her den Zellen immanente Wachstumstrieb erloschen ist.

Nach Schleich muß man die hypertrophischen, hyperplastischen, atrophischen und aplastischen Prozesse (Nävus, Angiom, Warze), Neubildungen, die durch Vererbung oft übertragen werden, wozu der Anstoß direkt vom physiologischen Sperma ausgeht, von den echten Tumoren trennen.

Die Körperzellen können erst nach ihrer Vollreife, wobei sie mehr ein labiles, vegetatives Dasein führen, durch einen erneuten Reiz in ihren Lebensbedingungen verändert und infektiös werden, d. h. zu einem pathologischen Sperma gewissermaßen umgestimmt werden, und nach Infektion ihrer Nachbarzelle kann sich eine Geschwulst entwickeln.

Schleich stellt sich nun vor, daß die Zelle nach Erlöschen ihres Wachstumstriebes gewissermaßen in einen passiven, widerstandsunfähigen Zustand versetzt wird, welcher selbst bisherige physiologische, funktionelle Reize nunmehr in völlig anderer Weise auf sie einwirken läßt.

Die widerstandslose Zelle kann also nach Schleich, ein pathologisches Sperma der Geschwulst werden. Es bildet sich dann durch pathologische Zeugung und Befruchtung ein Organismus, eine Art fragmentarischen, unvollkommenen, in der Tat parasitischen Embryos, eine Geschwulst.

Dieser Modus ist, nach Schleich, derselbe vom Fibrom bis zum Karzinom.

Auf Grund dieser theoretischen Betrachtungen stellt Schleich folgende Einteilung der Geschwülste auf:

I. Erworbene oder vererbte, hyperplastische Neubildungen (entsprechen allen histoiden und typisch organoiden Tumoren Virchow's).

II. Die von der physiologischen Zeugung her verlagerten, zu histoiden und typisch organoiden Neubildungen auswachsenden Tumoren. Diese Gruppe umfaßt alle Fremdbildungen vom Nävus bis zum Teratom, welche intrauterin angelegt sind.

III. Die echten, durch extrauterine und pathologische Zeugung und Befruchtung gebildeten Geschwülste, die Schleich in folgende Gruppen einteilt

a) hyperplastische
b) embryonal präformierte

} bei beiden Gruppen rührt der Antrieb zur abnormen Wachstumsenergie von der physiologischen Zeugung her.

c) Tumoren, die durch Autoinfektion sich entwickeln, infolge einer pathologischen Zeugung. Bilden das befruchtende Agens die Leukozyten, dann entsteht ein Lymphom; die Autoinfektion durch Bindegewebszellen erzeugt das Sarkom, die durch Epithelien das Karzinom!

Schleich sucht nun seine Theorie mit der ganzen Karzinompathologie in Einklang zu bringen.

So glaubt er z. B. die Prädilektionsstellen der Karzinombildung (Uterus, Mamma, Hoden) darauf zurückführen zu können, daß diese Organe gerade im Stadium der Vollreife oder Überreife karzinomatös werden. Auch die Tatsache, daß Sarkome mehr bei jugendlichen, Karzinome mehr bei älteren Individuen auftreten, glaubt Schleich dadurch erklären zu können, daß im Bindegewebe der Wachstumstrieb eher erlischt, als in den Epithelien. Nun erhält sich aber, wie Waldeyer und Thiersch nachgewiesen haben, das Epithel länger proliferationsfähig als das Bindegewebe, ein Verhältnis, welches Schleich durch den Begriff des differenten Auslöschungstermins des physiologischen Wachstums zu erklären versuchte.

Aber nicht die Entfaltung der Proliferationskraft des Epithels gegen das gleichsam senil geschwächte Bindegewebe ist die Ursache der Krebsbildung, denn sonst müßten ja, nach Schleich, in einem gewissen Alter bei demselben Individuum überall Karzinome entstehen, wo Epithel und Bindegewebe sich berühren, sondern die Ursache der Krebsbildung liegt, nach Schleich, in der Entfaltung der Befruchtungsenergie im Augenblicke des Erlöschens des von der physiologischen Zeugung her immanenten Wachstumstriebes in den Epithelien.

Den Übergang gutartiger Tumoren in bösartige glaubt Schleich auch auf Grund seiner Theorie erklären zu können. Das in histoiden und typisch organoiden Geschwülsten produzierte Gewebe besitzt nicht die vitale Widerstandsenergie normaler Gewebe. Auch in diesen Geweben erlischt der physiologische Widerstand in der Zelle früher als in ihrer Matrix, dieselben sind gleichsam früh alternd, kurzlebiger als ihre Paradigmen, und so kann, nach Schleich, in hyperplastischen Neuformationen, ebenso wie in ursprünglich versprengtem Keimgewebe, sehr wohl und nur allzu häufig der endogene Befruchtungsmodus einsetzen.

Nur dies wäre, nach Schleich, die einzige Erklärung dafür, wie aus einem Adenom ein Karzinom, aus einem Nävus ein Sarkom und aus einem Papillom ein Kankroid hervorgehen kann.

Die Entstehung der Metastasen findet, nach Schleich, nur durch mechanische Ursachen ihre Erklärung. Wandert die infektiös gewordene Zelle und deren Sprossen von Ort und Stelle, oder werden sie mechanisch durch den Blut- und Lymphstrom fortgeschwemmt, so ist das Weiterwachsen des embolisierten Keimes und die Infektion der Umgebung nicht weiter zu verwundern: denn es handelt sich hier um völlig analoge Dinge, wie bei der metastatischen Eiterung. Macht hier, sagt Schleich, der Staphylokokkus in der Kapillarembolie einen typischen Abszeß, welcher sich durch Neuerzeugung des organisierten Fermentes vergrößert, so gibt dort der befruchtete und befruchtende Geschwulstkeim den Geweben den Anstoß zur Gewebsneubildung, im Sinne der spezifischen Selbstinfektion des Organismus mit wucherungsfähigen Zellen.

Die eigentliche Ursache der Geschwulstbildung hängt also, nach Schleich, zusammen mit biologischen Entwicklungsprozessen in der Zelle selbst, und insofern ist also die ganze Schleich'sche Theorie nur eine Erweiterung der schon von Recklinghausen (S. 293) ausgesprochenen Idee von dem Kopulationsvorgang der Zellen. Wir haben schon an dieser Stelle erwähnt, wie besonders Ribbert, die Richtigkeit der, sowohl von Recklinghausen, als auch von Schleich ausge-

sprochenen Behauptung von der Umwandlung der Nachbarzellen durch die infektiös gewordenen Zellen, anzweifelte.

Ist diese sog. Metaplasie der Zellen, auf die wir noch später zu sprechen kommen, nicht erwiesen, dann ist allerdings das Wachstum des Karzinoms, nach der Recklinghausen'schen und Schleich'schen Hypothese, nicht zu erklären.

Auch im übrigen ist die Schleich'sche Theorie nur hypothetischer Art. Auch Schleich beschränkt sich, ebenso wie Virchow, nur auf allgemeine Ausdrücke über den „Reiz", der die Zellen trifft, welcher Art derselbe aber ist, darüber kann Schleich auch keine Auskunft geben. Als man dann späterhin, wie wir sehen werden, besonders die Protozoen als die Ursache der Krebsbildung anschuldigte, glaubte Schleich[1]) in diesen das Seminium zu finden, welches die vorhandenen, epithelialen Mutterkeime befruchtet und zur Entstehung der pathologischen Furchungskugel Veranlassung gibt, aus welcher die „vorausha stende" Bastardbildung der Krebsgeschwulst entsteht!

Für alle die eben erörterten Befruchtungstheorien nimmt nun C. Karg die Priorität für sich in Anspruch. Schon ein Jahr vor der Klebs'schen Veröffentlichung, will dieser Autor[2]) dieselben Ideen ausgesprochen haben und auf eine Analogie mit dem Sperma und dem Ovulum hingewiesen haben, aber ohne solche Schußfolgerungen daraus zu ziehen, wie es z. B. Klebs tat.

Auch, nach Karg (vgl. S. 434), bringen die Leukozyten den fixen Zellen nur das Nährmaterial, besonders Kernchromatin. Karg konnte dies am Präparate nachweisen. Bei Färbung des Tumors mit Hämatoxylin und Karbolfuchsin und Differenzierung mittels schwachsauren Alkohols sieht man neben Leukozyten Zellen, die den Ehrlichschen Mastzellen ähnlich sehen, in die Epithelien einwandern. Aber dieser Vorgang stellt nichts für Karzinom Charakteristisches dar; denn man beobachtet diese Erscheinung auch bei der Wundheilung und der Granulationsbildung. Wäre die Befruchtungstheorie richtig, dann müßte sich ja jedesmal durch Einwanderung von Leukozyten in die Epithelien ein Karzinom bilden.

Bisher hatten alle Autoren den „Befruchtungsvorgang" in der Karzinomzelle nur als Analogie mit dem eigentlichen Befruchtungsprozeß angesehen. Auch Virchow, der doch hauptsächlich seine Aufmerksamkeit der anatomischen Analyse des Krebses gewidmet hatte, und bei der Ätiologie des Krebses niemals über den allgemeinen Begriff eines spezifischen Reizes hinausgegangen war, sagte[3]), daß es ein Virus gäbe, demgegenüber das Matrikulargewebe sich verhielte, wie das Ovulum gegenüber dem männlichen Samen.

Nun aber gab es auch Autoren, die nicht nur das ganze Krebsproblem als ein Analogon der Befruchtungsprozesse ansahen, sondern direkt mit dem Befruchtungsvorgange in Verbindung brachten.

Schon Royer Collard[4]) hatte den Cancer mit der Entwicklung eines Embryos verglichen, beide wären nur durch die mehr oder minder

[1]) Die medizinische Woche, 1902, Nr. 20.
[2]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 25, 1887, S. 323 und Bd. 34, 1892.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 79, S. 225.
[4]) Vgl. S. 127.

vorgeschrittene Zusammensetzung ihrer Elementarteile voneinander unterschieden.

Auch Bard (vgl. S. 427) hatte das Karzinom als eine „Anomalie de développement cellulaire" charakterisiert, die zu vergleichen wäre mit der Entwicklung von Organen während des fötalen Lebens — als eine Art Monstrosität, und Critzmann ging noch einen Schritt weiter, indem er das Karzinom direkt als Zwillingsembryo bezeichnete.

Daß oft vollständig ausgebildete Organe, besonders in angeborenen Tumoren, gefunden werden, haben wir schon an einer anderen Stelle erwähnt (vgl. S. 237).

So beschreibt z. B. Lothar Hennig[1]) den Befund einer völlig ausgebildeten Retina in dem Sakraltumor eines Fötus, den er als einen parasitären Fötus auffaßt.

Critzmann[2]) nun wollte beobachtet haben, daß in gewissen Familien oft die Aufeinanderfolge und Abwechslung von Zwillingsgeburten und Krebs stattgefunden hätten.

Auf Grund dieser angeblichen Tatsache stellte Critzmann nun die Theorie auf, daß auch der Krebs, ebenso wie die Zwillinge, durch die Entwicklung von zwei Eiern sich bildet. Zwillinge entstehen durch gleichzeitige Befruchtung von zwei Eiern, der Krebs aber durch die Einschließung des einen Eies in das andere! Es bleiben Epithelmassen des eingeschlossenen Eies in den Geweben des aus dem anderen entwickelten Organismus zerstreut liegen und warten, bis sie sich entwickeln können.

Der Krebs ist also, nach Critzmann, ein abortiver Fötus in einem anderen, der sich entwickelt hat. „Le cancer est le frère de l'individu, qui le porte."

Critzmann glaubte eine Bestätigung seiner Theorie in dem Umstande zu finden, daß in Krebsfamilien Zwillinge von Krebs verschont geblieben wären.

Daß diese Beobachtung Critzmann's aber nicht richtig ist, werden wir im speziellen Teil unserer Arbeit nachzuweisen Gelegenheit haben*).

Dieselbe Idee nahm späterhin wieder J. Beard[3]) auf. Beard suchte die Ursache der Geschwulstbildung in einer anormalen Entwicklung von einer oder von mehreren versprengten, primären Keimzellen, die von der Eizelle abstammen. Aus einer solchen primären Keimzelle bildet sich nun der Embryo, die übrigen wandern in den Embryo hinein und bilden einesteils die Geschlechtszellen (Eier oder Spermien), andererenteils erreichen sie die germinale Reife nicht, verirren sich vielmehr im ganzen Körper und werden eingekapselt, um entweder zu degenerieren, oder unter besonderen Bedingungen als Geschwulstzellen zu erwachen.

[1]) Ziegler's Beiträge, Bd. 28, S. 593.

[2]) Le Cancer. Thèse de Paris, 1894 (enthalten in dem von Léauté herausgegebenen Werke: Encyclopédie des aide mémoire, Paris 1894 (Masson), 167 S. Die Schrift war mir nicht zugänglich, ich kenne sie bloß aus den Auszügen von Fabre-Domergue und Pianese.

*) Vgl. Bd. II, S. 98ff. Wir verweisen nur noch auf die Mitteilung von H. Burchard (Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 119/1922, S. 166), der bei zwei eineiigen Zwillingsschwestern, zu gleicher Zeit und an demselben Ort (oberhalb der linken Mammilla), eine Geschwulst von identischem Bau (Fibroadenom) beobachtet hat.

[3]) Ueber Embryomata und andere Geschwülste: Berliner klin. Wochenschrift, 1903, Nr. 30 und: Die Embryologie der Geschwülste: Zentr.-Bl. f. allg. pathol. Anat., Bd. XIV, Nr. 13, 1903. Vgl. auch die Karzinomliteratur (Beilage zur Deutschen Medizinalzeitung), II. Jahrg., Nr. 1. (Auszug aus einer größeren Arbeit, vorgelegt der Royal Society zu Edinburgh am 16. Febr. 1903.)

Nach Beard ist somit ein Tumor ein mehr oder minder reduzierter, mehr oder weniger unvollkommen differenzierter, steriler, tierischer Organismus, der von der anormalen Entwicklung einer versprengten oder wandernden Keimzelle seinen Ursprung nimmt.

Der Unterschied zwischen der Beard'schen und Cohnheim'schen Theorie ist ein wesentlicher. Nach letzterer gehen bekanntlich die Geschwülste aus Resten embryonaler Keime des Individuums hervor, nach ersterer sind das entwickelte Individuum und der Tumor Geschwister und verhalten sich wie Zwillinge, welche von der gleichen, primären Keimzelle abstammen und denselben Charakter am Ausgangspunkt ihrer Entwicklung haben.

Der Unterschied zwischen der Entwicklung der Zwillinge und der eines Individuums und Tumors besteht darin, daß der eine sich aufwärts entwickelt zu höherer Organisation, während der andere abwärts sinkt zur Abnormität und Degeneration.

Beard stützt sich nun, nicht wie Critzmann, auf klinische Beobachtungen, sondern auf embryologische Tatsachen. Seine Lehre von den Geschwülsten dreht sich um das Problem von der Zahl der Embyronen, welche in einem Chorion entstehen können. Die Arbeiten von Marchand, Wilms und Borst zieht Beard als Stütze für seine Theorie heran. Wie in aufsteigender Richtung die Embryonen ganz allmählich in die identischen Zwillinge übergehen, so versenken sie sich stufenweise fortschreitend in absteigender Richtung in die einfachen Tumoren. Jeder beliebige Teil des Lebenskreises der normalen Entwicklung kann sich als Geschwulst offenbaren. Die Tumoren lassen sich, nach Beard, z. B. mit einer Reihe von Schnecken vergleichen, die auf Seesternen und anderen Echinodermen leben. Bei ihnen findet man alle Abstufungen von hochorganisierten Schnecken bis zu bloßen Eier- und Spermasäcken.

Auch Wilms[1]) hat nachgewiesen, daß sich z. B. alle Abstufungen, vom hochorganisierten Embryo bis zu den einfachen Geschwulstformen, die nur eine Gewebsart, Bindegewebe oder Epithel haben, auffinden lassen.

Die Krebszelle.*)

Biologie derselben. Amöboide Bewegungen. Beziehungen des Nervensystems zur Krebszelle. Untersuchungen über die Innervation der Geschwülste. Boesser's Nerventheorie. Phagozytäre Eigenschaften. Funktion und Sekretion. Gallertbildung. Volle Vitalität der Krebszelle in Metastasen. Glykogen und Fettbildung. Überhäutung. Regressive Metamorphose. Chemie der Krebszelle. Morphologie. Anatomische Eigenschaften. Die Beziehungen der Altmann'schen Granula zur Krebszelle. Die pathologische Karyokinse.

Alle bisherigen Forschungen hatten das Ergebnis, daß die Krebszelle den wichtigsten Bestandteil des Krebses bilde, und daß diese Zelle das Geheimnisvolle in sich berge, dessen Lösung bisher den Forschern nicht gelungen war. Man konnte ihre biologische Natur, ihre

[1]) l. c. S. 373.

*) In bezug auf die neueren Forschungen über die Krebszelle, sowohl vom entwicklungsgeschichtlichen, als auch biologischen Standpunkte aus, verweisen wir auf unsere Ausführungen im Bd. II, S. 1 ff. An dieser Stelle werden wir auch bei einer Neubearbeitung die neuesten Forschungen berücksichtigen. Hier erörtern wir dieses Thema nur insoweit, als es in den Rahmen des historischen Entwicklungsganges hineinpaßt, insbesondere, soweit die histologische und histogenetische Frage in Betracht kommt.

morphologische Struktur genauer erforschen, aber woher sie kam, und weshalb sie kam, das zu ergründen war bisher nicht möglich gewesen.

Man richtete nunmehr sein Hauptaugenmerk wiederum auf die biologischen und morphologischen Eigenschaften der Krebszelle, zumal da man, wie wir im Eingange dieses Kapitels schon hervorgehoben haben, in den Bau und in das Leben der Zelle im allgemeinen durch die Forschungen von Flemming, Frommann u. a. einen tieferen Einblick gewonnen hatte.

Daß die Krebszelle keine gewöhnliche Epithelzelle wäre, darüber war man sich einig; denn durch eine ganze Reihe von biologischen und morphologischen Eigenschaften glaubte man die Krebszelle von der gewöhnlichen Epithelzelle unterscheiden zu können, obwohl noch in neuerer Zeit Walter Petersen[1]) jeden spezifischen Unterschied zwischen der Krebszelle und der gesunden Epithelzelle in Abrede stellte.

Die Lebert'sche „spezifische Krebszelle"[2]) war allerdings begraben, weil Lebert von der falschen Voraussetzung ausging, daß die Krebszelle ein dem Organismus fremdartiger Bestandteil wäre.

Nachdem man aber nun gefunden hatte, daß die Krebszelle vor allem eine biologisch veränderte Epithelzelle wäre, trat die Frage auf: Ist diese Veränderung eine primäre oder sekundäre Erscheinung?

Wir haben gesehen, wie die ganze Streitfrage bei der Ribbertschen Hypothese sich um diesen Punkt drehte, und wie die Autoren doch in ihrer Mehrzahl sich zu der Ansicht bekannten, daß die biologische Veränderung des Epithels das Primäre bei der Krebsentwicklung wäre.

Diese biologische Veränderung der Epithelien konnte nun in mannigfacher Beziehung nachgewiesen werden. Schon Fr. A. Hoffmann, S. Stricker und besonders Carmalt haben, wie wir bereits an einer früheren Stelle[3]) erwähnt haben, träge, amöboide Bewegungen der Karzinomzellen beobachtet. Man glaubte dadurch das Auftreten von einzelnen Krebszellen im Bindegewebe, weit ab vom Primärherde, erklären zu können. Auch Carl Friedländer[4]) und Rosenthal[5]) hatten derartige Bewegungserscheinungen bei den Krebszellen beobachtet.

v. Hansemann[6]) hatte dann über diese Eigenschaft der Tumorzellen eingehende Untersuchungen angestellt und die Angaben der genannten Autoren bestätigen können.

Frische Karzinom- und Sarkomzellen, bei Körpertemperatur untersucht, zeigten zuweilen eine träge, amöboide Bewegung, sie senden plumpe Fortsätze aus und verändern ihre Form. Ortsbewegungen hat v. Hansemann nie eintreten sehen, doch hält er es für wahrscheinlich, daß dieselben in lebendem Gewebe stattgefunden haben, so daß das Hineingelangen der Zellen in die Lymphspalten zum Teil ein aktives sein kann. Allerdings ist die Schnelligkeit der Bewegung bei den Tumorzellen niemals so groß, wie z. B. bei den Leukozyten; denn Geschwulstzellen in wanderndem Zustande hat v. Hansemann nie fixiert gesehen, während es sehr

[1]) Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 32, Heft 3, S. 513.

[2]) Vgl. S. 134. [3]) Vgl. S. 255. [4]) l. c. S. 283.

[5]) (Assistenzarzt in Leipzig). Archiv f. Gynäkol., Bd. 51, 1896, S. 104. Vgl. auch über diesen Punkt Virchow: Virchow's Archiv, Bd. 28, S. 238; Recklinghausen: Virchow's Archiv, Bd. 28, p. 157; Grawitz: Zwei seltene Geschwulstfälle, Berlin 1873, I.-D.; v. Hansemann: Studien über Spezifizität, den Altruismus und Anaplasie der Zellen, Berlin 1893.

[6]) Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. Berlin 1902, S. 192.

leicht gelingt, Leukozyten in solchen Phasen zu fixieren. Es geht also, nach Hansemann, die Bewegung der Geschwulstzellen nur wenig über das hinaus, was alle jugendlichen und nicht untereinander in Verbindung stehenden Zellen zeigen.

Wir haben schon an einer anderen Stelle[1]), gelegentlich der Besprechung über die Entstehung der Riesenzellen, auf die Experimente von Ernst Fürst hingewiesen. Die Untersuchungen dieses Forschers haben ergeben, daß kurze Wärme- und Kältereize, öfters wiederholt, eine enorme Größenzunahme der einzelnen Zellen und eine Neubildung von Zellen hervorrufen. Auch chemische Reizmittel bewirken ähnliche Proliferationserscheinungen, aber ohne Riesenzellen. Bewegungserscheinungen amöboider Natur sind zwar auch, wie wir schon erörtert haben[2]), bei anderen Zellarten beobachtet worden, doch handelt es sich, wie schon Hansemann bemerkte, hauptsächlich um jugendliche, embryonale Zellformen.

Wenn nun die Geschwulstzellen sich zu epithelialen Verbänden aneinandergelegt haben, so muß natürlich jede Beweglichkeit vom Orte überhaupt aufhören. Das Charakteristische an den Epithelien ist aber, wie wir schon erörtert haben[3]), daß sie Zellen in einer bestimmten Situation, und nicht solche von bestimmten morphologischen Eigenschaften darstellen. Aber das ist das Eigentümliche der Krebszelle, daß sie sich nicht den Gesetzen des Organismus fügt, sondern ein selbständiges Individuum repräsentiert, das sich durch die Anarchie des Gewebes auszeichnet; deshalb kann auch die Krebszelle keine Embryonalzelle sein, da diese, wie wir vorhin[4]) betont haben, an physiologische Entwicklungsgesetze gebunden ist.

Schon der Engländer Alexander Monro[5]) hatte die Krebsentstehung mit dem Nervensystem in Verbindung gebracht, und späterhin machte auf diesen Umstand wiederum ein englischer Forscher, I. Marshall[6]) aufmerksam.

Jede normale Epithelzelle besitzt ihre Nervenendigung, die Krebszelle nicht. In England wurde infolgedessen dem Zentralnervensystem für die Entstehung des Cancers eine sehr große Bedeutung beigelegt. Es muß eine Störung der vitalen Teile der Zelle, sei es des Kernes oder des Protoplasmas, eintreten, wodurch die physiologische Zelle in eine biologisch veränderte, mit einer wesentlich geringeren Potenz umgewandelt wird[7]).

Die Beziehungen zwischen den Geschwülsten und den Nerven sind auch zurzeit noch nicht geklärt.

Takashi Tsunoda[8]) hat in jüngster Zeit versucht, diese Verhältnisse durch eine besondere Technik und auf experimentellem Wege klarzulegen, indem er mittels Anwendung einer modifizierten Ramon y Cajal'schen Methode die Nerven in den Geschwülsten untersuchte und eine Darstellung der Hautnerven in künstlich erzeugten Teerkrebsen ausführte.

Auf Grund dieser Untersuchungen kam Tsunoda zu dem Ergebnis, daß die gutartigen Geschwülste eigentlich immer nervenhaltig sind, im Gegensatz zu den bösartigen, bei denen man eine eigentliche Nervenversorgung nicht nachweisen kann. Alle präexistierenden Nerven sind bei den bösartigen Geschwülsten mehr oder minder stark geschädigt, infolgedessen entwickeln sich die Geschwülste immer unabhängig von den Nerven.

[1]) Vgl. l. c. S. 102. [2]) Vgl. S. 419. [3]) Vgl. S. 290.
[4]) Vgl. S. 131. [5]) Vgl. S. 81.
[6]) The Morton Lecture on cancer: Lancet, 21. Nov. 1889 und 22. Aug. 1891.
[7]) Vgl. auch Mosetig-Moorhof: Wiener klin. Wochenschr., 1891, Nr. 6 u. 12.
[8]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 25/1927, S. 123.

Auch Ernst Herzog[1]) fand in jüngster Zeit bei der Untersuchung von 101 gut- und bösartigen Geschwülsten, daß fast bei allen Geschwülsten, sowohl bei den gutartigen als auch bei den bösartigen, in der Mehrzahl häufig Nerven im Stroma vorhanden sind, wenn die Gewächse nicht umschrieben, in sich geschlossen sind, und wenn das von ihnen infiltrativ durchwachsene Organgewebe überhaupt Nerven enthält.

In allen abgegrenzten Primärgeschwülsten, sowohl in den gutartigen als bösartigen, sind niemals Nerven zu finden.

Ein sekundäres Einwachsen aus der Umgebung wurde nicht beobachtet.

Für die umschriebenen Metastasen der Karzinome trifft dies ebenfalls zu.

In Spontantumoren gefundene Nerven sind, nach Herzog, meist als erhalten gebliebene, vorgebildete aufzufassen.

Bei den experimentell erzeugten Geschwülsten sind Wucherungserscheinungen an den Nerven häufig zu beobachten, sie sind, nach Herzog, als Reizerscheinungen aufzufassen.

Eine Beziehung der gefundenen Nerven zu den Geschwulstzellen selbst besteht nach den sehr eingehenden Untersuchungen von E. Herzog nicht, ebenso wurden spezifische, nervöse Endapparate nicht gefunden.

Echte Geschwülste können sich, nach den Untersuchungen von E. Herzog, ohne Nerveneinfluß und nur nach ihren eigenen Wachstumsgesetzen entwickeln.

Es gibt also, nach Herzog, weder spezifische, funktionsfähige, oder spezifisch trophische Nerven in den Geschwülsten, noch nervöse Endapparate!

Inwiefern das vegetative Nervensystem bei der Entstehung einer malignen Geschwulst nach einem Trauma eine Rolle spielt, werden wir noch an einer anderen Stelle zu erörtern Gelegenheit haben*).

Auf Grund der anscheinenden Nervenlosigkeit der bösartigen Geschwülste stellte in neuester Zeit Friedrich Bösser[2]) eine Theorie auf, daß der Krebs auch nur aus solchem Körpergewebe entstehen kann, „das ebenso nervenlos ist wie es selber".

Primär nervenlos sind nach den Untersuchungen Bösser's, außer der Augenlinse, dem Glaskörper und dem Knorpel, nur noch die Plazenta und ihre Anhänge, die Bösser als „parafötales Gewebe" bezeichnet. Dieses Gewebe soll nun, nach Bösser, die „Ursprungsstätte" des Krebses sein!

Wir haben schon vorhin auf die phagozytäre Eigenschaft der Krebszelle aufmerksam gemacht und auf die Mitteilungen von Nikiforoff und Ströbe hingewiesen.

Auch v. Hansemann konnte diese Eigenschaft der Krebszelle bestätigen[3]). Von amorphen Gebilden fand Hansemann Blutpigment, Gallenfarbstoffe und Kohlenpartikelchen in den Krebszellen. Einmal fand er bei einem Falle von Magenkrebs mit starkem Ikterus in den Zellen der Peritonealmetastase sehr zierliche Büschel von Bilifulvinkristallen. Bakterien hat Hansemann wiederholt in Krebszellen gesehen, wenn die Karzinome an der Oberfläche lagen und ulzeriert waren.

Sehr lebhaft beteiligen sich die Karzinomzellen, nach Hansemann, an der Vernichtung der umgebenden Zellen, indem sie deren Trümmer in sich aufnehmen und so den fressenden Charakter der Krebse im wahren Sinne des Wortes dokumentieren. Die Zelltrümmer richten sich nach der Art des betroffenen Gewebes. So fand Hansemann Reste von Leberzellen, Muskelstückchen, Teile von elastischen Fasern, ferner rote und weiße Blutkörperchen. Endlich können, nach Hansemann, die Geschwulstzellen andere Tumorzellen in sich aufnehmen und diese entweder vernichten, oder dabei selbst zugrunde gehen.

[1]) Virch. Arch., Bd. 268/1928, S. 536.

*) Vgl. Lorin-Epstein und A. W. Boudartschuk (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 25/1927, S. 461), vgl. auch Bd. 11, S. 125ff.

[2]) Die Lösung der Krebsfrage. Hannover 1926 (Broschüre, 13 S.).

[3]) Studien über Spezifizität usw. p. 192.

Alle diese Zelleinschlüsse sind von großer Wichtigkeit, da, wie wir noch späterhin sehen werden, dieser Zellinhalt von anderen Autoren nicht auf die phagozytäre Eigenschaft der Krebszelle, sondern auf andere Ursachen zurückgeführt wurde.

v. Hansemann macht noch darauf aufmerksam, daß man mit dieser Phagozytose nicht die Ineinanderschachtelung von Zellen verwechseln dürfe, die durch das Ausbuchten einer Zelle durch die andere entsteht und sich vorzugsweise in Kankroiden findet.

Eine andere wichtige Frage in bezug auf die Biologie der Geschwulstzellen ist die, ob die Tumorzelle eine biologische Funktion, besonders eine der Zelle spezifische Sekretion ausübt oder nicht.

Allgemein war man früher der Ansicht, besonders vertrat M. B. Schmidt[1]) die Meinung, daß die aus den Geschwulstzellen zusammengesetzten Neoplasmen funktionslos sind; denn diese entstehen nicht, wie die physiologische Hypertrophie, aus einer gesteigerten Arbeitsleistung und sind also für die Körperfunktion wertlos.

Auch E. Ziegler[2]) sagt, daß die Tumoren keine dem Wohle des Gesamtorganismus dienende Funktion ausüben, ebenso war auch Cohnheim[3]) der Ansicht, daß die Tumoren funktionslos wären, daß die Zelltätigkeit unterdrückt wäre, und daß sowohl Ausführungsgänge als Nerven fehlen.

Carl Ritter[4]) hält die Tumoren ebenfalls für funktionslos und glaubt, daß nur bei den Adenokarzinomen, die aber von den gewöhnlichen Karzinomen sehr abweichen, eine sekretorische Tätigkeit der Zellen zu beobachten wäre.

Ritter betrachtet aber die Geschwulstzelle insofern als ein dem Organismus nützliches Gebilde, als sie, solange sie lebend sei, einen Wall bilde, durch den Metastasen verhütet werden, Ritter hält die nekrotischen Stellen für die gefährlichsten.

v. Hansemann[5]) glaubt jedoch der Tumorzelle nicht ohne weiteres jede spezifische Funktion, besonders die der Sekretion, absprechen zu sollen. Für die Zellen der malignen Geschwülste, sagt Hansemann, wäre die Frage zu diskutieren, ob denselben eine Funktion zukommt über den einfachen Stoffwechsel hinaus, der natürlich jeder Zelle eigen ist, und welcher Natur diese Funktion ist. Endlich würde man sich die Frage vorlegen müssen, ob diese Funktion mit der der Mutterzellen übereinstimmt, oder in welchem Punkte sie von derselben abweicht.

Die Frage, ob den Zellen maligner Geschwülste überhaupt eine bestimmte, differenzierte Funktion eigen ist, muß, nach Hansemann, bejaht werden.

Hansemann weist auf die destruierenden Adenome des Mastdarms hin, die vollkommen ausgebildete Becherzellen mit schleimigem Inhalt besitzen, und auf die malignen Leberadenome, in deren Hohlräumen sich eine grünliche, gallenartige Masse befindet[6]). In seinen Studien

[1]) Über Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse und der Leber und ihren Metastasen (Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897, S. 13). Nicht Bd. 148, wie Hauser in seinem Referat (Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, Bd. 9, 1898) angibt.

[2]) Lehrbuch, allgemeiner Teil, 8. Aufl., 1895, S. 383.

[3]) Vorles. über allg. Pathologie, 2. Aufl., 1882, Bd. 1, S. 758.

[4]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 60, 1901, S. 161 ff.

[5]) l. c. (S. 143) p. 180 und: Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893. 8°, 96 S. mit 15 Tafeln, p. 55.

[6]) Berl. klin. Wochenschr., 1890, Nr. 16. Vgl. auch die Beobachtungen von Perls (Virchow's Archiv, Bd. 56, S. 136) und Heller (Verh. der deutschen Naturforscher, 1895, 2. Teil, 2. Heft, S. 10).

über Spezifizität usw. der Zellen[1]) glaubt Hansemann auch den klinischen Beweis für die Fortdauer der spezifischen Sekretion der Zellen, trotz krebsiger Erkrankung des Organes, erbringen zu können, indem er auf die Beobachtungen hinwies, daß bei primären Karzinomen der Nebennieren keine Bronzekrankheit, bei primärem Pankreaskrebs kein Diabetes entsteht[2]), und daß bei einem primären Nierenkarzinom keine kompensatorische Hypertrophie der anderen Niere auftrete.

Aber Schmidt[3]) meint, daß es doch sehr fraglich sei, ob es sich um wirkliche, primäre Karzinome und nicht um Metastasen handle, ferner braucht ja nicht das ganze Organ zerstört zu sein, und Reste des gesunden Organs können doch weiter ihre physiologische Funktion ausüben.

Den Diabetes infolge von Zerstörung des Pankreas hatte man auf den Ausfall der sog. „Secrétion interne", oder, nach Hansemann, der „positiven Funktion der Drüsenzellen", bezogen. Bei Erkrankung des Pankreas an Karzinom hat man aber, nach Hansemann, noch nie einen Diabetes beobachtet, folglich muß man annehmen, daß die Karzinomzellen, als Nachkommen der Pankreaszellen, diese Funktion noch verrichten können.

Aber auch diesen Beweis Hansemann's hält Schmidt nicht für ganz einwandfrei, da der Zusammenhang zwischen Erkrankung des Pankreas und dem Auftreten des Diabetes noch nicht sicher nachgewiesen sei. Nach Schmidt muß man nun unterscheiden, ob die Karzinomepithelien Nahrungsmittel verarbeiten und Stoffe ausscheiden, oder ob es sich nur um eine Metamorphose handelt.

Nur bei der Schleimbildung in Gallertkrebsen, die schon von jeher das Interesse aller Forscher erregt hatte, deren Ursprung aber stets von einem geheimnisvollen Dunkel umgeben war, nur bei dieser Substanz, die stets als ein außerordentlich wertvolles, pathognomonisches Zeichen des Krebses angesehen wurde[4]), kann man, nach Schmidt, von einer Art Zellabsonderung sprechen. Das gesamte Protoplasma quillt dabei, nach Schmidt, schleimig auf, die Zelle löst sich auf, und die Zerfallsprodukte der benachbarten Zellen fließen zusammen. Aber im allgemeinen neigt Schmidt eher dazu, diesen Vorgang für einen Degenerationsprozeß zu erklären. Nur beim Zylinderzellenschleimkrebs des Intestinaltraktus kommt wohl eine Art physiologischer Schleimabsonderung vor[5]).

Hingegen hat man nun in Metastasen, besonders bei Gallenblasen- und Schilddrüsentumoren, eine volle Vitalität der vom Primärherde verschleppten Zellen beobachten können.

Schmidt führt selbst zwei Fälle von Karzinom der Schilddrüse mit Metastasen im Schädeldach, Femur und in der Pleura an. In den Metastasen wiederholte sich nicht nur die Struktur des Primärherdes aus zusammengesetzten, typischen, hohlen, Schilddrüsenfollikeln, sondern in dem einen Pleuraknötchen war auch eine Abscheidung kolloider Massen von seiten der Epithelien ins Lumen erfolgt mit allen den morphologischen Eigenschaften der normalen Schilddrüse.

[1]) S. 55.
[2]) Beziehungen des Pankreas zum Diabetes (Zeitschr. f. klinische Medizin, Bd. 26).
[3]) l. c. S. 446.
[4]) Vgl. S. 185, 240ff., 294 usw.
[5]) F. Lange: Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 16, S. 15.

Aehnliche Beobachtungen teilten schon W. Müller[1]) und Lücke[2]) mit. Allerdings haben diese beiden Autoren eine Sekretion der Drüsenepithelien nicht gesehen, ihr Interesse wurde nur dadurch geweckt, daß die Metastasen genau denselben morphologischen Bau aufwiesen, wie der primäre Schilddrüsentumor.

Weitere diesbezügliche Beobachtungen stammen dann von Riedel[3]), Kraske[4]), Cramer[5]), Wölfler[6]), Kaufmann[7]) u. a.

Einen sehr interessanten Fall über die Funktionstätigkeit der Zellen in der Metastase teilte v. Eiselsberg[8]) mit. Nach der Exstirpation einer malignen Struma traten Tetanie und Kachexie auf, diese Symptome schwanden wieder, nachdem eine Metastase am Sternum herangewachsen war. Als diese exstirpiert wurde, stellte sich aufs neue Tetanie ein, die nicht wieder schwand, obwohl sich eine zweite Metastase an der Skapula entwickelt hatte.

Hansemann glaubt diese Beobachtung als Beweis dafür ansehen zu müssen, daß die Metastasen von dem Muttergewebe stärker abweichen können als die Primärtumoren; denn in der ersten Metastase war noch die Funktion des Muttergewebes vorhanden, in der zweiten nicht mehr.

Eine andere Beobachtung rührt von Karl Ewald[9]) her. In der Metastase einer malignen Struma fand Ewald Jod, das bekanntlich, nach Baumann's Untersuchungen[10]), in der normalen Schilddrüse in erheblichen Mengen vorkommt. Im Primärtumor konnte Ewald wegen der starken Fettmetamorphose Jod nicht nachweisen.

In Schmidt's Fällen wurde man erst durch die Metastasen auf den Krebs der Schilddrüse aufmerksam, da diese keine pathologischen Erscheinungen darbot.

Bei dieser Gelegenheit bestreitet auch Schmidt die Richtigkeit der Cohnheim'schen Mitteilung, daß auch ein einfacher Gallertkropf Metastasen hervorrufen könne, nur die maligne Erkrankung der Struma erzeuge Metastasen!

Ebenso hat man die Fortdauer einer sekretorischen Funktion der Zellen in Metastasen beobachtet, die von einem Leberkarzinom ausgingen.

Eine der ersten Veröffentlichungen dieser Art rührt von M. Perls[11]) her, der Metastasen in der Sella turcica bei primärem Leberkrebs beobachtete, die die Struktur von Leberzellen aufwiesen und Galle sezernierten. Es folgten dann ähnliche Mitteilungen von E. Bock[12]), Hansemann[13]), Heller[14]), Schmorl[15]), M. B. Schmidt[16]).

[1]) Jenaische Zeitschr. f. Med. und Naturw., 1871, Bd. 6, S. 464.
[2]) Die Krankheiten der Schilddrüse. Stuttgart 1875. S. 94.
[3]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 15, 1881, S. 445.
[4]) Chirurgischer Kongreß, 1893.
[5]) Langenbeck's Archiv, Bd. 36, 1887, S. 259. [6]) ibidem, Bd. 29, 1883, S. 760.
[7]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 14, S. 11. Vgl. die ausführliche Literatur in der von Schmidt angeführten Arbeit in Virchow's Archiv, Bd. 149.
[8]) Langenbeck's Archiv, Bd. 46, 1893, S. 430 und Bd. 48, 1894.
[9]) Wiener klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 11 und: Wiener med. Presse, 1896, Nr. 9.
[10]) Vgl. Zeitschr. f. physiologische Chemie, 1895, Heft 5 und 6 und: Münchener med. Wochenschr., 1885, Nr. 17.
[11]) Lehrbuch der allg. Pathologie, 1877, I, S. 482 und: Virchow's Archiv, Bd. 56, 1872, S. 437.
[12]) Virchow's Archiv, Bd. 91, 1883, S. 112.
[13]) Berliner klin. Wochenschr., 1890, Nr. 16.
[14]) Naturforscherversammlung in Lübeck, 1895.
[15]) Zentr.-Blatt f. allg. Pathologie, 1895, S. 718.
[16]) Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897.

Der von Schmidt beschriebene Fall hat mit der von Bock mitgeteilten Beobachtung große Ähnlichkeit (Leberkarzinom mit Zirrhosis und Metastasen in Lungen, Schädeldach, Sternum und Kreuzbein).

Besonders interessant war die Metastase am Sternum. Hier stimmten die Zellen mit den normalen Leberzellen überein. Eine Gruppe solcher Zellen wurde aufgefunden, in deren Achse ein scharf begrenzter, grüngelber Faden verlief, von welchem aus kleine Seitenäste zwischen die Leberzellen drangen. Es war also ein vollständiges Gallenkapillarnetz vorhanden.

Späterhin berichtete über intrazelluläre Sekretionsvorgänge in Leberkarzinomen noch S. Ciechanowski[1]), der auch in degenerierten Geschwulstzellen intrazelluläre Gallensekretion beobachtete, an der die Zellenkerne durch Verarbeitung des Hämoglobins der in ihr Inneres aufgenommenen, roten Blutkörperchen beteiligt waren.

Ebenso beobachtete Th. Cloin[2]) in einem Falle von multipler Adenombildung in einer zirrhotischen Leber metastatische Ablagerungen von adenomatösem Bau in den Lungen mit Gallenproduktion in sämtlichen Metastasen.

In neuerer Zeit konnte auch Max Lissauer[3]) über eine ähnliche Beobachtung Mitteilung machen.

In einem Falle (Fall III) von Lungenmetastase bei primärem Leberkarzinom, produzierte die Metastase ein gallenähnliches Sekret.

Daß das Sekret mit der normalen Galle übereinstimmt, ist, nach Lissauer, zwar nirgends erbracht worden; es handelt sich aber um ein der Galle sehr nahestehendes Produkt.

Die Tatsache also, daß auch die Geschwulstzellen, selbst in Metastasen noch, ihre spezifische, den Mutterzellen zukommende Funktion ausüben können, läßt sich nicht bestreiten.

Dabei kann man nicht von Degenerationsvorgängen sprechen; denn Jod und Galle sind niemals als Erscheinungen der regressiven Metamorphose angesehen worden.

Zweifelhafter schon wurde die Auffassung, ob Sekretion oder Degeneration vorliege, bei zwei anderen Substanzen, die man in Karzinomzellen fand, nämlich beim Glykogen und Fett (vgl. auch Bd. II, S. 19).

Wir haben schon gelegentlich der Besprechung des Endothelioms (vgl. S. 296ff.) auf die sekretorische Funktion der Endothelzellen hingewiesen und hervorgehoben, daß besonders Carl Ritter den Beweis dafür erbracht hatte, daß diese beiden in den Endothelien des Endothelioms vorgefundenen Substanzen nicht auf dem Wege der regressiven Metamorphose sich bilden, sondern ein Sekretionsprodukt der Endothelzellen darstellen*).

[1]) Extrait du Bullet. de l'Acad. des sc. de Cracovie. Juli 1900.

[2]) Prager med. Wochenschrift, 1901, Nr. 22/23.

[3]) Virchow's Archiv, Bd. 202/1910, S. 57 (Über das primäre Karzinom der Leber — 4 Fälle).

*) E. Lindner (Zeitschr. f. Heilkunde, 1902, S. 118) berichtete z. B. über einen Fall von Endotheliom der Dura mater (Hämangiendotheliom) mit Metastasen in der Harnblase von demselben Bau und derselben Funktion (Übereinstimmung der Geschwulstzellen mit den Kapillarendothelien, Bildung von kernhaltigen, roten Blutkörperchen an Ort und Stelle, nicht eingeschleppt).

Mitteilungen über die Befunde von Glykogen in Karzinomzellen machte besonders Langhans[1]), der diese Substanz in Tropfenform in den Zellen vorfand und diese Art des Befundes als eine postmortale ansah, da in der lebenden Zelle das Glykogen diffus verteilt wäre. Auch Langhans meinte, daß die Beziehungen des Glykogens zur Kernteilung noch nicht klargestellt wären.

Wir werden bei der Besprechung der regressiven Metamorphose noch auf diese Vorgänge zurückkommen.

Es ist also sichergestellt, daß den Geschwulstzellen eine der Mutterzelle mehr oder weniger ähnliche Funktion zukommt. Und Hansemann[2]) betont ausdrücklich, daß auch er stets diese Ansicht vertreten habe, obwohl Pianese[3]) und Beneke[4]) in irrtümlicher Weise angenommen hätten, daß er die Krebszellen für funktionslos halte.

Allerdings schreibt Hansemann der Karzinomzelle nur dann eine Funktion zu, wenn deren Charakter von dem der Mutterzelle nicht wesentlich abweicht! Wir können aber aufs deutlichste verfolgen, sagt Hansemann, daß die typischen Funktionen allmählich mehr und mehr verloren gehen können, und zwar sind sie um so weniger nachweisbar, je mehr die ganze Form der Geschwulstbildung von dem Typus des Muttergewebes abweicht.

Die Krebszelle unterscheidet sich nun von der normalen Epithelzelle in biologischer Beziehung noch in mannigfacher Weise.

Besonders bemerkenswert bei der Krebszelle ist die mangelnde Neigung zur Überhäutung vom Rande her, eine den normalen Epithelien allgemein zukommende Eigenschaft, die sich bei jeder Wundheilung offenbart. Dieser Mangel der Krebszelle wurde nun auf die primäre, biologische Veränderung der Epithelzelle zurückgeführt.

Ribbert jedoch bestritt, daß es sich um eine primäre Erkrankung der Epithelzelle handle, und behauptete, daß das Epithel erst durch die Verlagerung ins Bindegewebe, infolge der Abtrennung von seinem Verbande, in lebhafte Wucherung gerate. Weshalb das Epithel dann diesen Mangel zur Überhäutung zeige, glaubte Ribbert dadurch erklären zu können, daß das abgeschnürte Epithel, wenn es durch Aufwärtswachsen wieder an die Oberfläche käme, sich nun auf einem veränderten Boden und unter veränderten Ernährungsverhältnissen befinde, und eher Zerfallserscheinungen als Neigung zur Überhäutung zeige.

Aber, nach Ribbert[5]), wäre auch den Krebsepithelien die Fähigkeit zu einer Art Überhäutung nicht ganz abzusprechen, denn er hätte selbst einen derartigen Fall beobachtet.

Daß auch durch die starke Wucherungsfähigkeit und durch das schrankenlose Wachstum die Krebszelle von der normalen Epithelzelle sich unterscheidet, haben wir schon gelegentlich der Besprechung des Verhältnisses der Embryonalzelle zur Krebszelle erwähnt (S. 422). Nun kommt aber noch ein anderes biologisches Moment zur Differenzierung der Krebszelle von der Epithelzelle hinzu: Eine normale Körperzelle ist, wie Hansemann hervorhebt[6]), nur imstande, an einem ganz

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 120, 1890. Vgl. auch die Arbeiten von Neumann: Archiv für mikroskop. Anatomie, Bd. 14; Marchand: Virchow's Archiv, Bd. 100 u. a. (vgl. auch die S. 297ff. angegebene Literatur).

[2]) l c. S. 443 (p. 183).

[3]) Histologie und Ätiologie des Carcinoms (Suppl. zu Ziegler's Beitr., 1896).

[4]) Ziegler's Beiträge, Bd. 9.

[5]) l. c. S. 293.

[6]) l. c. S. 443 (p. 185).

besonders eingerichteten Orte, in Beziehung zu ganz bestimmten anderen Geweben zu existieren!

Wie allgemein bekannt ist, und wie zahllose Transplantationsversuche ergeben haben, kann Epidermis nur auf einer bindegewebigen Grundlage an einer Oberfläche gedeihen, die Epidermis geht aber zugrunde, wenn man sie in die Tiefe versenkt und wenn man ihr die Möglichkeit nimmt, Oberflächen zu bilden.

Die Krebszellen hingegen können an den verschiedensten Stellen und in den verschiedensten Organen gedeihen! Sobald sie von dem Primärherd losgelöst, durch die Blut- und Lymphgefäße an eine andere Stelle hin verschleppt werden, können sie eine der Muttergeschwulst ähnliche, sekundäre Geschwulst bilden, wie dies bei den Metastasen beobachtet werden kann. Die mannigfachen gelungenen Transplantationsversuche, auf die wir späterhin noch zurückkommen werden, haben den Beweis dafür erbracht, daß die Krebszelle, im Gegensatze zur normalen Epithelzelle, an jedem beliebigen Orte sich zu entwickeln vermag, daß ihr also eine größere, selbständige Existenzfähigkeit zukommt als der normalen Zelle.

Diese größere, selbständige Existenzfähigkeit schließt allerdings die vermehrte Neigung zur Erkrankung der Krebszelle nicht aus, und die Kurzlebigkeit der Krebszelle war ja schon von den früheren Autoren als eine hervorstechende Eigenschaft der Krebszelle betont worden.

Die mannigfachen regressiven Metamorphosen des Krebstumors waren schon den älteren Autoren zu der Zeit der Blastemtheorie[1]) bekannt, man kannte die Erweichung, die Verjauchung, die Nekrose, die Verseifung, die Schrumpfung, die Fettmetamorphose, die käsige Degeneration, die Kolloidentartung, die Verhornung usw.

Man hatte jedoch diese Vorgänge in ihren feineren Einzelheiten, da man noch in den Anfängen der Zelluntersuchungen sich befand, nicht weiter verfolgt*).

Erst als man in der neueren Zeit auf die mannigfachen Zelleinschlüsse aufmerksam wurde, die, wie wir späterhin noch sehen werden, zum Teil als Parasiten gedeutet wurden, wandte man, besonders von pathologisch-anatomischer Seite, sich der genaueren Erforschung dieser Prozesse wieder zu.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung schon wiederholt auf die regressive Metamorphose des Krebses hingewiesen, und wir wollen an dieser Stelle nur die neueren Ergebnisse der Forschung in großen Umrissen betrachten, da wir späterhin bei Besprechung der parasitären Theorien noch Gelegenheit haben werden, auf die Einzelheiten näher einzugehen.

Zunächst interessiert uns die Verfettung des Krebses. Über den Ort der Entstehung und über die Bedeutung des Fettes in den Neoplasmen gingen die Ansichten der Autoren weit auseinander.

Man muß bei allen diesen Prozessen unterscheiden, ob es sich um eine Sekretion der Karzinomepithelien handelt, ob sie Nahrungsmaterial verarbeiten und Stoffe ausscheiden zur Erhaltung der Zelle, oder ob es sich um eine regressive Metamorphose handelt.

Diese beiden Prozesse sind nun allerdings häufig schwer voneinander zu unterscheiden. Nach Virchow wird das Fett als Produkt einer

[1]) Vgl. S. 153 und 276.

*) Über die weitere Entwicklung der Lehre von der regressiven Metamorphose des Krebses vgl. Bd. II, S. 469ff.

regressiven Metamorphose des Zellprotoplasmas angesehen, während Cohnheim das Fett der Tumorzellen als ein Reserveprodukt für die gesteigerte nutritive und formative Leistung der Krebszellen hielt. Andere Forscher sahen hinwiederum das Fett als ein Produkt der aktiven Zelltätigkeit an, als ein granulöses Produkt, ähnlich dem Fett in der Milch.

Schon Waldeyer[1]) hatte darauf hingewiesen, daß die karzinomatösen Körper in jedem Organe vorwiegend diejenigen Metamorphosen durchmachen, denen auch unter normalen Verhältnissen die Epithelzellen dieser Art am häufigsten unterliegen. So käme eine Verfettung, z. B. der karzinomatösen Milchdrüsen, sehr häufig vor.

Die älteren Forscher hielten die geschrumpften Partien des Tumors, durch welche eine Art Nabelung entsteht, für die jüngsten Teile der Krebsgeschwulst. Rokitansky[2]) z. B. stellte sich vor, daß zwischen die bindegewebigen Massen die Parenchymzellen abgeschieden würden. Diese Ansicht erwies sich nun als eine irrige.

Virchow[3]) hat die Verhältnisse zuerst geklärt, indem er nachwies, daß in den malignen Tumoren das Fett aus den ältesten Partien gewöhnlich schon geschwunden wäre, daß das Parenchym dort zugrunde gegangen, der fettige Detritus resorbiert und das Stroma narbig geschrumpft wären.

Die jüngsten Teile der Tumoren enthalten, nach Hansemann[4]), wenig Fett, am häufigsten beobachtet man das Fett an denjenigen Stellen, die ein mittleres Alter haben. Schon bei der makroskopischen Betrachtung sieht man, nach Hansemann, in der Regel das Fett sehr deutlich, und seine Grenzen beschreiben auf dem Querschnitt einer solchen Geschwulst unregelmäßig gezackte, scharfe Linien.

Wir haben schon an einer früheren Stelle[5]) auf diesen Umstand hingewiesen, der Johannes Müller verleitete, sein „Carcinoma reticulare" aufzustellen, wir haben auch an dieser Stelle schon die Kontroversen, die sich daran knüpften, erwähnt und die richtige Deutung, die erst durch Virchow erfolgte.

Die Streitfrage in der neueren Zeit drehte sich aber hauptsächlich darum, ob das Fett ein Sekretions- oder Degenerationsprodukt der Zellen wäre.

Mit Hilfe der histologischen Methode suchte nun Pirone[6]) diese Frage zu entscheiden. Dieser Autor faßte das Resultat seiner Untersuchungen dahin zusammen, daß das Fett in den Tumoren das Produkt einer regressiven Metamorphose des Protoplasmas der Zelle wäre.

Fast in allen Fällen konnte Pirone den Verlauf der fettigen Metamorphose von den ersten Anfängen bis zum Ende verfolgen; es fanden sich Zellen, wo kaum einzelne Fettgranula um den Kern anzutreffen waren, bei anderen Zellen hingegen war das ganze Protoplasma von Fett eingenommen und der Kern zur Seite gedrängt, und endlich fand Pirone Zellen, bei denen der Kern geschwunden und das Protoplasma mitsamt den Fettkörperchen der Resorption anheimgefallen waren*).

[1]) Virchow's Archiv, 1867, Bd. 41, S. 483.
[2]) Lehrb. der pathol. Anatomie, Bd. 1, 1855.
[3]) Cellularpathologie, Bd. 1, Kap. 2.
[4]) l. c. S. 443, p. 107. [5]) S. 129 u. 156.
[6]) Wiener med. Wochenschr., 1902, Nr. 39.
*) In neuerer Zeit konnte jedoch F. Saltzmann (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 14/1914, S. 68) den Nachweis erbringen, daß das in Karzinomzellen beim Brustdrüsenkrebs vorgefundene Fett kein Degenerations-, sondern ein Sekretionsprodukt ist.

Eine andere Art der regressiven Metamorphose, die Kolloidentartung des Karzinoms, hat uns schon wiederholt beschäftigt[1]). Trotz aller eifrigen Bemühungen zur Erforschung dieser Substanz sind, wie Hansemann hervorhebt, auch heute noch unsere Kenntnisse über die chemische Struktur dieser Masse sehr gering; deshalb spricht man auch heute noch bald von einer kolloiden, bald von einer gelatinösen und auch von einer hyalinen Degeneration des Krebstumors und hält alle diese Prozesse für identischer Natur.

Einzelne Substanzen, die sich bei diesem Prozeß bilden, hat man allerdings genauer zu erforschen sich bestrebt. Hierher gehört besonders das Muzin, der eigentliche Schleim, der mit Essigsäure fädige Gerinnungen gibt und sich mit Hämatoxylin blau färbt.

Diese sog. Schleimentartung, die man ziemlich häufig bei malignen Tumoren antrifft, ist besonders gründlich von Kosinsky[2]) studiert worden. Als Färbemittel wandte dieser Autor das Safranin und das Toluidinblau an. Ersteres färbt die schleimig entarteten Partien nicht rot, sondern orange, letzteres nicht blau, sondern violett. Der Beginn der Schleimentartung fängt mit der Bildung eines schleimigen Pfropfens im Protoplasma an, der auch auf den Kern sich erstrecken kann. In dem entarteten Kern fand Kosinsky Wanderzellen. Es entstanden Bilder, die mit gewissen Zelleinschlüssen die größte Ähnlichkeit hatten[3]).

Der Schleim, der von normalen Epithelien abgesondert wird, sol sich jedoch, nach den Untersuchungen von Landel[4]), von dem der pathologischen Gewebe chemisch nicht unterscheiden; denn alle bisher angeführten Untersuchungen beruhen nur auf Differenzierung mittels Färbemethoden.

In normaler Weise bildet sich, nach Hermann[5]), bei den Schleimdrüsen zuerst ein Schleimpfropfen im lebenden Zellleib, der ausgestoßen wird, worauf die Epithelzelle dann sich regeneriert. Beim Karzinom geht jedoch, nach Hauser[6]), dieser Prozeß von den Zellen aus, welche in das Lumen der drüsenschlauchähnlichen Wucherungen abgestoßen werden und hier eine schleimige Metamorphose erleiden, welche verbunden ist mit dem völligen Untergang der schleimbildenden Zellen.

Eng verknüpft mit der kolloiden Entartung des Krebses ist auch die hyaline Degeneration desselben. Besonders eingehend beschäftigte sich mit diesem Prozeß Unna[7]), allerdings hauptsächlich auf Grund histologischer Untersuchungen.

Unna unterscheidet freie hyaline Kugeln und acht verschiedene Arten intrazellulärer Hyalinbildungen, besonders in der paranukleären Substanz der Zelle. Durch Säurefuchsin entstehen intensiv rot gefärbte Ringe und Höfe um den Kern, die, wie wir späterhin noch sehen werden, von den Anhängern der Parasitentheorien als parasitäre Zelleinschlüsse angesehen wurden.

Die hyaline Degeneration der Protoplasmafaserung erzeugt, nach

[1]) Vgl. S. 185, 240, 294, 447 usw.

[2]) Zentr.-Bl. f. allg. Pathol., 1892, Bd. III, S. 145.

[3]) Vgl. auch Cazin: Contribution à l'étude des dégénérescences cellulaires: Journ. de l'Anatomie, T. XXVI, 1890, p. 593 und Semaine méd., 1893, p. 404.

[4]) Recherches sur les caractères microchémiques du Mucus. Thèse Paris 1897.

[5]) Über regressive Metamorphose des Zellkerns: Anat. Anzeiger, III. Jahrg., 1888, p. 58.

[6]) l. c. S. 240.

[7]) Dermatologische Zeitschrift, 1893 und 1894 und: Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1894, Bd. 19.

Unna, die mannigfachsten Formen. Oft treten Protoplasmafasern aus einer Zelle in die andere über. Unna konnte runde, lange, spiralige und rankenartig ausgebuchtete hyaline Degenerationsprodukte beobachten.

Der Zellkern selbst verfällt nicht so leicht der hyalinen Degeneration, doch konnte Unna auch das Auftreten von hyalinen, kapselartigen Gebilden studieren.

In einer späteren Arbeit[1]) berichtet Unna über die Entdeckung einer besonderen Zellart, besonders bei spitzen Kondylomen und bei Karzinomen, die er als X-Zellen bezeichnete, und die, nach seiner Ansicht, durch einen bisher noch unbekannten, degenerativen Prozeß aus den Stachelzellen sich bilden.

Abgesehen von ihrer ganz eigentümlichen Struktur, haben diese Zellen die Fähigkeit, unter proteusartigen Gestaltveränderungen ihren Ort zu wechseln, ein Vorgang, der bei degenerativen Zellen noch niemals bisher beobachtet war, sie sind aber von den amöboiden Wanderzellen durch ihre morphologische Struktur leicht zu unterscheiden.

Unna hielt diese Zellen für ein Degenerationsprodukt der Stachelzellen, indem es ihm glückte, Übergänge zwischen den beiden so verschiedenen Zellarten zu finden.

Der Übergang findet, nach Unna, derart statt, daß im Epithelkern der Kernsaft und auch das Chromatinnetz schwindet, so daß von demselben nur ein oder mehrere Kernkörperchen übrig bleiben, die zu einem großen, kernähnlichen Gebilde zusammenbacken, während das Protoplasma sich zu einer stark tingiblen Schale verdichtet und dabei an seiner Peripherie allmählich den Faserapparat, der es mit den Nachbarzellen verbindet, verliert.

Nun können, nach Unna, besonders beim Hautkarzinom, diese sog. X-Zellen mit den hyalinen Degenerationsformen sehr leicht verwechselt werden. Auch diese Produkte färben sich bei Anwendung der Epithelfasermethode dunkelblau, auch sie ergreifen bisweilen ganze Epithelien und liegen in anderen als ein geformter Klumpen neben dem Kern in der Kernhöhle.

Doch besteht ein Unterschied zwischen diesen beiden Produkten. Die hyaline Degeneration ergreift, nach Unna, regelmäßig zuerst das Protoplasma der Epithelzelle, welches direkt den zirkulären Teil des Faserapparates enthält und läßt andererseits den Kern selbst regelmäßig frei. Dann greift der Prozeß über die ganze Zelle über, es entstehen hyaline Zellen von der normalen Form, die mehr oder weniger deutlich kernhaltig sind. Ferner setzt sich die Hyalinumwandlung längs des Fasersystems fort, auch außerhalb der Zellen. So entsteht beim Karzinom die mannigfache hyaline Degenerationsform in Form von Stäben, Ranken, Kugeln, Blasen, Ballen usw. Besondere Ähnlichkeit haben die X-Zellen mit den gestielten und ungestielten Blasen, die, wie wir noch sehen werden, ganz besonders als parasitäre Formen angesprochen wurden.

Das wichtigste Unterscheidungsmittel zwischen den hyalinen Degenerationsformen und den X-Zellen bildet also das Verhalten des Kernes. Das Hyalin respektiert regelmäßig den Kern der Epithelzellen. Wo mithin Kerne in die hyalinen Massen eingeschlossen sind,

[1]) Die X-Zellen der spitzen Kondylome: Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 38, 1904, S. 1 und Deutsche Mediz. Zeitung, 1904, S. 825. Vgl. auch: Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. III/1905, S. 218 und Pasini: X-Zellen und hyaline Körperchen im Hautepitheliom (Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. 39/1904, S. 125).

zeigen diese die Kriterien der Epithelkerne: Ein im Kernsaft liegendes Chromatingerüst und ein oder mehrere Kernkörperchen. Die X-Zellen dagegen führen auch in den Karzinomen nur solche Kerngebilde, die stark vergrößerten Kernkörperchen gleichen.

Nach Hansemann's[1]) Beobachtungen verläuft der kolloide resp. hyaline Prozeß folgendermaßen: Entweder kann die ganze Zelle hyalin oder kolloid entarten, oder die betreffende Substanz tritt in der Form einzelner Tropfen in den Zellen auf. Der erstere Prozeß ist stets mit einem Kernzerfall kombiniert, der in typischer Weise unter dem Bilde der Karyorrhexis mit nachfolgender Chromatolyse verläuft.

Hier befindet sich also Hansemann im Gegensatz zu Unna, der den Kern selbst von einer hyalinen Degeneration ausschließt. Der Kernzerfall findet, nach Hansemann, dadurch statt, daß das Chromatin verklumpt und in einzelne Bröckel und Tropfen zerfällt. In der ersten Zeit sind diese so angeordnet, daß man die Form des Kerns noch erkennen kann, wobei das Chromatin mit Vorliebe an der Peripherie des Kerns sich befindet. Später verschwindet die Kontur des Kerns, und das Chromatin löst sich allmählich auf, gleichzeitig wird der Zellleib homogen und nimmt eine glatte, hyaline Beschaffenheit an. Mit sauren Anilinfarben färbt er sich stärker, wodurch die so veränderten Zellen schon mit schwacher Vergrößerung sichtbar sind und gegen die Umgebung sich scharf abheben.

Der Zellleib wird häufig stark reduziert, so daß kleine, rundliche Gebilde übrig bleiben mit einem Chromatinrest im Zentrum. Oft entstehen schließlich homogene Kugeln ohne Chromatin, die nur sehr schwer noch als Zellderivate zu erkennen sind.

Aus allen diesen Mitteilungen ersehen wir, welch mannigfache Produkte die hyaline Degeneration des Karzinoms hervorzurufen imstande ist. Auch die normale Zelle geht zugrunde, aber anders als die Krebszelle. Die Auskleidungszellen werden unter anderen Bedingungen abgestoßen als die Drüsenzellen, die mit gewissen Ausscheidungsprodukten der Zellen beladen sind.

Auch Pianese[2]) ist der Ansicht, daß die hyaline Metamorphose des Protoplasmas störend auf den Kern einwirken könne und diesen deformieren kann. Zugleich will dieser Autor eine Zwischensubstanz zwischen Muzin und Hyalin gefunden haben, welche er mit „substance mucoide" bezeichnete, die, nach seiner Ansicht, sowohl eine von der Krebszelle sezernierte Substanz, als auch ein Degenerationsprodukt sein kann.

Fabre-Domergue[3]) fand bei Drüsenzelltumoren Zellen mit vielen hyalinen Degenerationen, welche sich von den gewöhnlichen Schleimeinschlüssen durch die Unlöslichkeit in Alkohol, Äther usw. unterscheiden. Durch Osmiumsäure werden diese Substanzen nicht schwarz, sondern nur braun gefärbt.

Diese Substanz ist schon von Collard de Martigny[4]) unter dem Namen „Hydatitine" beschrieben worden, eine Substanz, die dieser Forscher aus der Umhüllung der „kystes hydatiques" extrahiert hatte,

[1]) l. c. S. 443, p. 109.

[2]) Beitrag zur Histologie und Ätiologie des Carcinoms. Deutsch von R. Teuscher. (Ziegler's Beitr. zur pathol. Anatomie, 1896, 1. Supplementheft.)

[3]) l. c. S. 373.

[4]) Observat. sur la Nature et sur la composition des hydatides. Journ. de Chémie méd., 1829.

und die späterhin von Hoppe-Seyler als „Hyalin“ in die Wissenschaft eingeführt wurde. Jedoch glaubt auch Domergue, daß dieses Hyalin mit den Degenerationsprodukten der Tumorzellen nichts gemein habe. denn dies löst sich in starker Säure auf.

Noch immer harrt also die Erforschung des hyalinen Prozesses ihrer Lösung, auch heute noch sind sich die Autoren über das Wesen dieses Vorganges nicht einig, und dieser Prozeß verlangt besonders ein tieferes Eingehen, da gerade die mannigfach auftretenden Formen und Befunde dieses Degenerationsvorganges zu vielen Irrtümern in der Deutung und Beurteilung geführt hatten.

Ein anderer Degenerationsvorgang, die Verkäsung, die beim Karzinom beobachtet worden ist, bietet, ebenso wie die Fettmetamorphose. nichts für maligne Tumoren Charakteristisches, sie ist von derselben Beschaffenheit wie bei der Tuberkulose und bei der Syphilis, nur meint Hansemann[1]), wäre das käsige Produkt beim Karzinom etwas fettreicher als der Käse bei Tuberkulose.

Die Verkäsung greift auch auf das Stroma über, so daß von der Struktur der Tumoren oft gar nichts übrig bleibt. Bei der schweren Resorption des Käses ist, nach Hansemann, die narbige Schrumpfung solcher Tumoren weit geringer als bei der Fettmetamorphose.

Roncali[2]) bestreitet allerdings, daß ein Karzinom, solange es gut ernährt wird, verkäsen kann, allein andere Beobachter, wie Carl Ritter[3]), bestätigen, daß sowohl Karzinome als auch Sarkome verkäsen können.

Eine Verkalkung bei einem Adenomkarzinom der Mamma, ein Degenerationsvorgang, der auch schon den älteren Autoren, wie z. B. Rokitansky, bekannt war (vgl. S. 155), beschrieb u. a. in neuerer Zeit Neugebauer[4]), der im Innern der Geschwulst reichlich geschichtete, aus kohlensaurem Kalk bestehende Körperchen fand, die, nach diesem Autor, aus den Epithelzellen entstehen sollen.

Bekannt ist das Vorkommen von konzentrisch geschichteten Kalkkörperchen in Psammomen, die, nach Ernst[5]), aus geschichteten, abgestorbenen Parenchymzellen entstehen. Beim Karzinom kommt diese Verkalkung, nach Hansemann. nur im Stroma vor.

Die amyloide Degeneration bildet, nach Fabre-Domergue[6]), eine äußerst seltene regressive Metamorphose der Drüsenkarzinome. Fabre-Domergue hat nur einmal bei einem Karzinom der akzessorischen Parotis eine derartige Degeneration beobachten können. Wir haben es hier auch nicht mit einer Zelldegeneration zu tun. da, wie Hansemann hervorhebt, die amyloide Substanz nur dem Stroma angehört.

Es gibt allerdings, nach Hansemann, auch hyaline Zellabscheidungen, die dem Amyloid in ihrer Reaktion nahe stehen. Sie geben mit Anilinfarben eine ziemlich charakteristische Reaktion und färben sich mit Gentianaviolett rot. Doch entbehren sie, nach Hansemann, der

[1]) l. c. S. 443, p. 107.

[2]) Zentr.-Bl. f. Bakteriol., 1895.

[3]) Die Ätiologie des Carcinoms und Sarkoms auf Grund der pathol. Forschung (Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 60, 1901, S. 161 ff.).

[4]) Langenbeck's Archiv, Bd. 48, 1894. (Vgl. auch Flaischlen: Virchow's Archiv, Bd. 79; Savor: Zentr.-Bl. f. Gynäkologie, 1897, Nr. 30; Schmit: Monatsschrift f. Geburtshilfe und Gynäk., Bd. XI, S. 280 u. a.)

[5]) Vgl. Ernst: Ziegler's Beitr., Bd. 11.

[6]) l. c. S. 373.

Reaktion mit Jod-Schwefelsäure und unterscheiden sich dadurch von dem echten Amyloid.

Einen weit wichtigeren Degenerationsvorgang der malignen Tumoren bildet die Verhornung, die gleichfalls schon von älteren Autoren beschrieben wurde. Allerdings hielt Waldeyer[1]) diesen Prozeß nicht für etwas Charakteristisches, da die Verhornung eine der Epidermiszelle allgemein zukommende Eigenschaft bilde.

Allein, wie Hansemann hervorhebt, unterscheidet sich der Verhornungsprozeß bei den malignen Tumoren doch wesentlich von dem bei normalen Epithelzellen beobachteten. Im Gegensatze zur normalen Verhornung, bei der die ganze Zelle dieser regressiven Metamorphose verfällt, wird bei malignen Tumoren nur ein Teil der Zelle von dem degenerativen Prozeß ergriffen.

Man kann, nach Hansemann[2]), in solchen Fällen aufs deutlichste verfolgen, daß der Prozeß zuerst an einer Stelle beginnt, aber nicht, wie bei den hyalinen Tropfen mit der Bildung eines scharf begrenzten Körpers, sondern ohne scharfe Grenze in normales Protoplasma übergehend. Das Zentrum einer solchen Stelle erscheint dunkler als das übrige Protoplasma, und die fein granulierte, fädige Struktur der Zellsubstanz geht in ihm verloren. Wächst nun diese Verdichtung in der Zelle, so kann sie, nach Hansemann, unter Zugrundegehen des Kerns die ganze Zelle ergreifen, sie kann sich aber auch sequestrieren, d. h. eine scharfe Grenze bekommen, den Kern an die Wand drücken und so eine morphologische Aehnlichkeit mit den hyalinen Tropfen darbieten. Auf diese Weise kommt eine ganze Reihe von eigentümlichen Zelleinschlüssen zustande, auf deren Bedeutung wir noch späterhin zurückkommen werden.

Die Verhornung bei malignen Tumoren ist also, nach Hansemann, im Gegensatze zu der normalen, keine Alterserscheinung, sondern bildet eine biologische Eigenschaft der Krebszellen. Dabei ist, nach Landsberg[3]), noch zu beachten, daß infolge der fortschreitenden Entartung der Krebszellen die Verhornung in den Metastasen sich allmählich verliert.

Ja, dieser Vorgang ist sogar, nach P. Ernst[4]), der diesen Prozeß sehr genau studierte, für maligne Tumoren derartig charakteristisch, daß die Diagnose auf Krebs direkt aus dem Befunde von Hornsubstanz bei einem von der Epidermis ausgehenden Tumor gestellt werden kann.

Ernst bediente sich bei seinen Untersuchungen der Gram'schen Färbemethode, mittels derer die jüngeren, verhornten Zellen und die Keratohyalinkörper violett sich färben.

M. B. Schmidt[5]) hingegen hielt den Verhornungsprozeß für eine Altersmetamorphose, welche das Absterben der Zellen einleitet; denn, wie Ernst in einer anderen Arbeit[6]) hervorhebt, zersplittert zuerst der Kern in Chromatinkörnchen. Das Keratin der verhornenden Zelle geht aus dem Protoplasma hervor. Alle diese Erscheinungen deutete Schmidt als ein Absterben der Zellen, und nicht als eine biologische Funktion der Krebszellen.

Auch bei diesem Prozeß also war man sich nicht darüber einig, ob es sich um einen Degenerations- oder Sekretionsvorgang handelt.

[1]) Vgl. S. 261. [2]) l. c. S. 443, p. 114.
[3]) Verhornung von Cancroiden. I.-D. Berlin 1895.
[4]) Ziegler's Beitr., Bd. 21, S. 438.
[5]) Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897, S. 43ff.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 130, 1892, S. 291.

Wir haben schon vorhin darauf hingewiesen, daß die Geschwulstzellen im großen und ganzen nicht funktionslos sind, und besonders haben wir auf die Fortdauer der Sekretion von Jod und Galle in Metastasen aufmerksam gemacht.

Nun findet man aber in den Geschwulstzellen noch eine Reihe anderer anorganischer und organischer Substanzen, bei denen es zweifelhaft ist, ob sie durch eine Sekretion oder Degeneration der Tumorzellen entstanden sind.

Hier handelt es sich zunächst um den Befund von Eisen in Karzinomzellen.

Bekanntlich hat Robert Schneider in seinem grundlegenden Werk[1]) die Eisenabsonderung als eine Funktion der Leberzellen nachgewiesen (durch Ferrozyankali und Salzsäure = Berlinerblaureaktion!), und ferner, daß es sich dabei um keinen phagozytären Vorgang handelt, sondern daß diese Sekretion in der Leberzelle an die Plasmosome gebunden wäre.

Nun hat E. Schwalbe[2]) bei primären Leberkarzinomen auch in den metastatischen Knoten eisenhaltiges Pigment, und zwar in den jungen Zellen gefunden. Daraus schließt Schwalbe nun, daß es sich um eine Umwandlung innerhalb der Zellen, um eine Funktion der lebenden Zellen handeln müsse, da in den älteren, abgestorbenen Zellen dieser Befund nicht zu konstatieren war. Auch andere Forscher, wie Arnold[3]) und M. B. Schmidt[4]), bestätigten diese Beobachtungen.

Eine andere Substanz, die bei der normalen Epidermisverhornung zu finden ist, das Eleidin, soll, nach den Untersuchungen von Steinhaus[5]), in den Karzinomperlen nicht vorkommen. Die als Intermediärstadium für die normale Epidermisverhornung charakteristische Bildung von Eleidinkörnern ist jedoch von Franke[6]), sowohl in den Epithelperlen einfacher Epidermisgeschwülste, als auch von Schuchardt[7]) in den Schichtungskugeln einer Verruca cancerosa beobachtet worden, und Fütterer[8]) fand bei einer von einem Vulvakarzinom ausgehenden Metastase im Myokard Eleidin, wie in den Hautzellen*).

Von dem Elastin hatte man bisher angenommen, daß es eine nützliche Substanz wäre und sich nicht am Aufbau der bösartigen Geschwülste beteilige, aber Bernhard Fischer[9]) hat nachgewiesen, daß diese Substanz sich manches Mal, besonders bei Geschwülsten der Speicheldrüse (Endotheliomen), an der Wucherung stark beteilige.

Bei dieser Substanz handelt es sich nun nicht um eine Zellsekretion, wohl aber bei der von E. Klebs[10]) bei Mammakarzinomen

---

[1]) Über Eisenresorption in tierischen Organen und Geweben (Abhandlungen der Kgl. Preuß. Akademie, 1888 und: Mitteilungen aus der Zoologischen Station zu Neapel, Bd. 12).

[2]) Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie und pathol. Anatomie, Nr. 21, 1901.

[3]) Über Siderosis und siderofere Zellen: Virchow's Archiv, Bd. 161.

[4]) Virchow's Archiv, Bd. 115, 1889, S. 397. Vgl. auch: Enrico Martini (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 6/1908, S. 200 mit Literaturangaben).

[5]) Virchow's Archiv, Bd. 127, S. 178.

[6]) ibidem, Bd. 128, S. 368.

[7]) Volkmann's Samml. klin. Vortr., Nr. 257, S. 2226.

[8]) l. c. S. 421.

*) Nach neueren Untersuchungen von Pedro-Ciliano (Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. 46/1908, S. 435) ist das Eleidin ein genuines Eiweiß, und zwar ein Albumin, das keinerlei Fett, oder Lipoid, oder Lezithin enthält.

[9]) Neubildung von Elastin in Geschwülsten, Virchow's Archiv, Bd. 176, 1904.

[10]) Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 24.

beobachteten Sekretion einer Pseudomilch, aus verfetteten und unregelmäßig gestalteten Epithelien bestehend, die auf eine tiefe Funktionsstörung der Epithelien schließen ließ.

Am meisten aber interessieren uns an dieser Stelle die verschiedenen Schicksale, die das Chromatin in der Tumorzelle erleidet.

Auf die Bedeutung dieser Substanz haben wir schon in der Einleitung zu diesem Abschnitt hingewiesen, auch bei Besprechung der Befruchtungstheorien haben wir den Einfluß der Leukozyten auf den Chromatingehalt der Tumorzelle auseinandergesetzt[1]).

Schon Waldeyer[2]) hatte auf die Veränderung in den Epithelien, die er bei einem Magenkrebs, infolge der Vermehrung des Chromatingehalts konstatieren konnte, die Aufmerksamkeit gelenkt, dann hatte Klebs (vgl. S. 433) auf den verschiedenen Chromatingehalt hingewiesen, den er als ganz besonders wichtig für die biologischen Eigenschaften der Krebszellen hinstellte. Cornil[3]) hatte ebenfalls den Reichtum an Chromatin der sich teilenden Zellkerne betont, die aber bald höckrig werden, an Chromatingehalt verlieren, hydropisch werden und die verschiedenartigsten Formen annehmen.

Allein, das Studium der Veränderung, die die Chromatinsubstanz bei den Tumorzellen resp. Kernen erleidet, gehört nicht mehr in das Bereich der biologischen Funktion der Krebszellen. Wir haben es hier vielmehr mit einer regressiven Metamorphose zu tun, die schon eher in der morphologischen Eigenschaft der Krebszelle ihre Erklärung findet.

Besonders eingehend hat sich mit diesem Prozeß Pfitzner[4]) beschäftigt, der zwei Degenerationsprozesse des Kerns unterscheidet: Die morphologische Dekonstitution und die chemische Degeneration der Kerne.

Bei dem ersten Prozeß zerfallen die Chromatinbälkchen des intensiv gefärbten Kerns in eine Anzahl von Kugeln und Klümpchen, wodurch die kleinen, sichel-, navizellenartigen, kugel- oder eiförmigen Einschlüsse entstehen, eine Beobachtung, die auch Török[5]) bestätigen konnte.

Bei der chemischen Degeneration des Kerns kommt es zur Bildung von Vakuolen, das Chromatin schwindet, und ein Teil des Kerns wandelt sich in ein helles Bläschen um.

Das Absterben des Kerns der Tumorzellen ist von dem bei normalem Gewebe, nach Pfitzner, nicht abweichend. Das Schwinden des Kerns wird durch die Abnahme des Volumens, durch das Schwinden der netzartigen Struktur, durch das Homogenwerden des Chromatins, durch die Abnahme des Chromatingehalts, des Lichtbrechungsvermögens und der Färbbarkeit deutlich sichtbar.

Die chemische Untersuchung der einzelnen Bestandteile der Krebszelle gibt im großen und ganzen kein sicheres diagnostisches Zeichen, ob man es mit einer Krebszelle zu tun hat oder nicht. Die Klagen der alten Autoren[6]), daß man kein Reagens für karzinomatöses Gewebe besitze — dabei handelt es sich aber mehr um einen Imprägnationsvor-

---

[1]) Vgl. S. 433.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 119.
[3]) Vgl. Verhandl. des 11. Internationalen Kongresses in Rom, 1894.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 103, 1886.
[5]) Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. 15, 1892; Bd. 16, 1893.
[6]) Vgl. S. 235.

gang — bestanden noch immerzu. Nur Dennis und Chiene[1]) wollten ein chemisches Reagens für karzinomatöses Gewebe gefunden haben. Sie behandelten das gereinigte Präparat 10 Minuten lang mit 5% wäßriger Salpetersäurelösung, spülten es dann 5 Minuten ab, dann in reinen Methylalkohol gelegt (2—3 Minuten lang). Durch Koagulation des Eiweißes des Protoplasmas in der Epithelzelle wurden alle Kerne der Epithelzelle opak und das Bindegewebe gelatinös durchsichtig. Die Autoren glaubten durch dieses chemische Reagens auch entscheiden zu können, ob man z. B. im Gesunden operiert.

Eine Nachprüfung dieses Befundes hat, soweit mir bekannt, bisher nicht stattgefunden (vgl. auch S. 304).

P. Ziegler[2]) glaubte nun in neuerer Zeit einen Unterschied zwischen der Krebszelle und der normalen Zelle in bezug auf die Polarisation gefunden zu haben.

Normale Zellen sind immer deutlich, wenn auch schwach doppelbrechend, die Karzinomzellen bleiben unter dem Polarisationsapparat absolut dunkel.

Nur die im Tumor etwa vorhandenen Fibrin- und Hornmassen, sowie die bindegewebigen Stützsubstanzen geben stets ein helles Bild.

Diese Unterschiede sind, nach Ziegler, nicht nur im frischen, sondern auch im gefärbten Präparat deutlich erkennbar.

Wir haben die Krebszelle und ihre biologischen Eigenschaften geschildert, wir haben ihre Funktionstätigkeit und ihr Absterben genauer untersucht, wir wollen aber an dieser Stelle nicht die Faktoren erörtern, die die Veranlassung zu dieser regressiven Methode geben, wir werden späterhin darauf noch zurückkommen. Wir wollen nur die eine Tatsache hervorheben, die sich aus diesen Betrachtungen ergibt, daß die Krebszelle teilweise ihre Funktionstätigkeit beibehält, und daß sie nicht so hinfällig ist, im Verhältnis zu der normalen Körperzelle, wie allgemein angenommen wird (vgl. auch Bd. II, S. 3ff.)

Denn wäre das richtig, sagt Hansemann[3]), dann müßten die Geschwulstzellen in den Metastasen noch schneller zugrunde gehen, als es normale Zellen tun, die man in andere Organe transplantiert hat. Das ist aber nicht der Fall. Denn trotz der ungünstigen Lebensbedingungen, in denen sich die Geschwulstzellen, besonders in den Metastasen befinden, wachsen die Massen der Geschwülste immer weiter, und, nach Hansemann, ist es noch nie vorgekommen, daß ein maligner Tumor durch regressive Metamorphose ohne Rest zerstört und dadurch zur Heilung gebracht worden wäre. Die Zellen haben also, wie Hansemann hervorhebt, nicht eine geringere, sondern eine größere Widerstandsfähigkeit als die normalen Gewebszellen, und nur durch die Steigerung der Schädlichkeiten und durch die leichtere Möglichkeit des Angreifens derselben entstehen die starken Zerstörungen in den Geschwülsten. Die Krebszellen gehen, nach Hansemann[4]), deshalb so leicht zugrunde, weil ihnen die dem Mutterorgan eigentümlichen Schutzvorrichtungen der Verhornung, der Flimmerbewegung, der Saummembran usw. fehlen.

---

[1]) Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 1320.
[2]) Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 91/1908, S. 20.
[3]) l. c. S. 443.
[4]) Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893. S. 81.

Die ganze Frage über die Biologie der Krebszellen ist also noch nicht hinreichend geklärt. Wie bei allen Fragen in der Krebslehre, die nicht auf pathologisch-anatomischen Untersuchungen beruhen, ist die Deutung der Befunde mehr oder minder gewissen Hypothesen unterworfen.

„Wer die Ursache der Krebse kennen lernen will", sagt J. Marshall[1]), „muß ihre Struktur studieren."

Wir haben schon vorhin angeführt, daß die „spezifische Krebszelle Lebert's" und die „geschwänzte Zelle" allmählich in das Grab gesunken sind, und daß an ihre Stelle die Krebszelle von epithelialem Charakter getreten ist (Virchow)[2]).

Die Krebszelle ist nun an und für sich von einer Epithelzelle nicht zu unterscheiden, und doch ist sie morphologisch nicht identisch mit einer gesunden Epithelzelle. Denn die Krebszelle unterscheidet sich morphologisch von der Epithelzelle durch ihre Größe, durch die unregelmäßige Form und durch die großen Kerne, die mehr eine runde Form haben*). Auch sitzen die Tumorzellen, wie besonders Borrmann[3]) hervorgehoben hat, mit breiter Basis auf und sind niedriger wie die Drüsenzellen.

Bisher sind jedoch auch alle Versuche, eine spezifische, anatomische Eigenschaft der Krebszellen zu finden, stets gescheitert.

Trotzdem ließen sich die Forscher nicht abschrecken, in dieses dunkle Gebiet immer wieder einzudringen, und neue Wege wurden ihnen eröffnet durch die in der Einleitung dieses Abschnittes hervorgehobenen, neueren Ergebnisse über die Biologie und Morphologie der Zellen.

Das Studium der Biologie der Krebszelle, die besonders aus den Funktionen des Zellprotoplasmas zu erkennen ist, hat nicht zu den gewünschten Resultaten geführt, und so suchte man nun mit emsigem Fleiß das Verhältnis der Kernstruktur und Kernteilung zu dem Krebsproblem zu erforschen.

Wir haben schon in dem einleitenden Abschnitt zu diesem Kapitel auf die im Protoplasma der Zelle von Altmann[4]) entdeckten Granula oder Bioblasten hingewiesen, denen eine außerordentlich wichtige Lebensfunktion von dem Entdecker zugeschrieben wurde. Es interessiert uns nun an dieser Stelle, bevor wir die Beziehungen der Krebszelle zur Kernstruktur resp. Teilung erörtern, zu untersuchen, ob diese Granula auch in der Krebszelle vorhanden sind, und ob sie auch hier eine wichtige, biologische Rolle spielen.

Wir werden späterhin noch bei Besprechung der parasitären Theorien auf die Bedeutung der Altmann'schen Granula zurückkommen, da dieselben, ebenso wie die schon erörterten Degenerationsprodukte der Zelle, zu falschen Deutungen Veranlassung gegeben haben.

Daß diese Granula auch in der Krebszelle vorkommen, glaubt Ramm[5]) nachgewiesen zu haben.

---

[1]) The Morton lecture on Cancer: Lancet II. 23. November 1889. S. 1045.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 111, 1888.

*) Vgl. auch die neueren Untersuchungen von Max Borst über die Kerngröße in Karzinomzellen (Verhandl. der II. internationalen Krebskonferenz in Paris, Oktober 1910, S. 602).

[3]) l. c. S. 370.

[4]) Vgl. l. c. S. 410.

[5]) Archiv f. mikroskop. Anatomie, 1892, p. 137.

Sehr eingehend beschäftigt hat sich mit dieser Frage nun L. Burkhardt[1]).

Wie wir schon vorhin[2]) hervorgehoben haben, wurden die Altmannschen Granula von vielen Autoren als Artefakte angesehen; aber durch die Untersuchungen späterer Forscher wurden die Altmann'schen Befunde durchaus bestätigt und die Wichtigkeit derselben für das Leben der Zelle anerkannt.

Burkhardt selbst hält diese Granula durchaus für einen integrierenden Bestandteil der Zelle und faßt sie als Produkte des Zellprotoplasmas auf, die hauptsächlich der Funktion dienen. Funktion und Struktur verhalten sich wie Kraft und Stoff.

Burkhardt hat nun 50 Karzinome auf das Vorhandensein von Granula untersucht und kam auf Grund seiner Untersuchungen zu folgendem Ergebnis:

Es findet eine Änderung der biologischen Eigenschaften der Tumorzellen statt durch den Fortfall der spezifischen Funktion der Zelle, die dadurch morphologisch zum Ausdruck kommt, daß die Altmann'schen Granula zugrunde gehen!

Bestätigt sich dieser Befund Burkhardt's, so haben wir den ersten stringenten, anatomischen Beweis für die Differenzierung der Krebszelle von der normalen, gesunden Epithelzelle.

Aber deshalb entsteht, nach Burkhardt, noch lange nicht eine Anaplasie der Zellen, im Sinne Hansemann's, sondern die Zelle verliert dauernd integrierende Strukturbestandteile. Sie kehrt also nicht zum embryonalen Stadium zurück, sondern entfernt sich im Gegenteil von ihm.

Primäre Strukturabweichungen und eine Änderung in den biologischen Eigenschaften der Zelle sind nun nicht die einzige Ursache der malignen Wucherung. Nach Burkhardt müssen noch Einflüsse von außen auf die Zelle einwirken, ein Problem, das uns späterhin noch mannigfach beschäftigen wird.

Das Verschwinden der Granula bei malignen Tumoren führt Burkhardt auf einen regressiven Prozeß zurück.

In neuerer Zeit hat nun F. Saltzmann[3]) die Beobachtung Burkhardt's, daß die Altmann'schen Granula mit steigender Anaplasie der Tumoren stetig abnehmen, so daß in den Tumoren mit hochgradiger Anaplasie solche nicht mehr zu finden sind, nicht bestätigen können.

Saltzmann fand die Altmann'schen Granula in jedem untersuchten Karzinom.

Allerdings kommen die Altmann'schen Granula im Krebsgewebe spärlicher vor, als in normalen Geweben, wo sie, wie beim Brustdrüsengewebe, in den einzelnen Tubulis recht gleichmäßig verteilt vorgefunden werden, während diese Gebilde im Krebsgewebe ziemlich unregelmäßig gelagert angetroffen werden.

Die Altmann'schen Granula sind, nach Saltzmann, in Mammakarzinomzellen meistens rund und klein.

[1]) Das Verhalten der Altmann'schen Granula in Zellen maligner Tumoren und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. (Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 65, p. 135ff.)
[2]) Vgl. S. 411.
[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 14/1914, S. 68.

Die Verteilung der Granula innerhalb der Krebszellen ist recht verschieden, meistens sind die Granula unregelmäßig diffus durch die ganze Zelle zerstreut, oft finden sie sich in der Nähe des Kerns reichlicher vor, oder fast ausschließlich um den Kern herum gelagert, oder dem einen Kernpol halbmondförmig anliegend.

Die pathologische Karyokinese.

Seit den Veröffentlichungen Flemming's über die indirekte Kernteilung oder Mitose[1]), über die wir in dem einleitenden Abschnitte zu diesem Kapitel berichtet haben, wurden die Forscher angeregt, nicht nur die Vorgänge dieses interessanten Prozesses bei normalen Zellwucherungen, sondern auch in pathologischen Prozessen genauer zu untersuchen.

Bahnbrechend waren in dieser Beziehung hauptsächlich die Arbeiten von J. Arnold[2]) und seinen Schülern.

Arnold stellte zuerst fest, daß bei der Vermehrung der Zellen in einer Geschwulst sich dieselben Veränderungen an den Kernfäden vollziehen, wie beim Wachstum der embryonalen Gewebe und wie bei entzündlichen und regenerativen Prozessen. In einer späteren Arbeit berichtete dann Arnold, daß in sehr malignen Karzinomen die Kernteilung im Sinne der direkten Fragmentierung und Segmentierung stattfinde.

Das Vorkommen von Mitosen in pathologischen Prozessen wurde bald auch von anderen Autoren bestätigt, und besonders wurde von Cornil[3]) die Lehre von der Karyokinese erweitert.

Cornil war einer der ersten Autoren, der auf die indirekte Kernteilung bei Karzinomen aufmerksam machte. Er beobachtete neben normalen Teilungsvorgängen in Krebsen häufig 2—5strahlige Figuren. Dreiteilige Sterne kommen allerdings auch bei normaler Kernteilung vor, aber selten. Dabei beobachtete aber Cornil, daß diese Mitosen nur innerhalb der Krebsalveolen in den Epithelien und nicht in den Stromazellen vorkommen, auch konnte er bereits eine unregelmäßige Lage der Mitosen im Innern der Krebsalveolen nachweisen. Leukozyten waren immer in der Nähe, doch glaubte Cornil, ebenso wie Hauser[4]), daß sie als Nahrungszufuhr für die wuchernden Epithelien dienen. Bei Plattenepithelkrebsen komprimieren, nach Cornil, die durch Mitose vergrößerten Zellen die übrigen, wodurch die Epithelperlen entstehen.

In dieser ersten Arbeit über pathologische Karyokinese beschäftigte sich Cornil mehr mit dem Vorgang der Kernteilung selbst. als mit den Schlußfolgerungen, welche aus dem numerischen und topographischen Auftreten der Kernteilungsfiguren in bezug auf die Pathogenese des Krebses zu ziehen sind.

Ebenso unterließen die anderen Autoren, die sich zuerst mit dem Problem beschäftigten, aus dem Vorkommen von Mitosen in Ge-

[1]) Vgl. S. 413.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 77; Bd. 78/1879, S. 279; Bd. 93/1883; Bd. 97/1884 (woselbst sich auch eine Zusammenstellung der Literatur über Kernteilung bis zu dieser Zeit findet) und Bd. 98/1884, S. 501.

[3]) Sur le procédé de division indirecte des noyaux et des cellules épithéliales dans les tumeurs: Arch. de Physiol. norm. et pathol., 1886, p. 310—324 mit 2 Tafeln und: Progrès méd., 1886, p. 1000.

[4]) Vgl. S. 433.

schwülsten irgendwelche Schlüsse auf die Bedeutung dieser Befunde zu folgern.

So berichteten darüber z. B. Filbry[1]) und besonders Giovannini[2]) in seinem mit schönen Abbildungen versehenen Aufsatz, daß er Mitosen in Karzinomen gefunden hätte, die er jedoch der physiologischen Epithelregeneration zur Seite stellt. Die Tochterkerne entstehen, nach Giovannini, durch Zwischenschiebung einer eigenartigen Protoplasmazone von der Seite her.

Allein, bald traten auch Forscher auf, die die Befunde von Arnold, Cornil u. a. als irrige nachgewiesen haben wollten.

Aoyama[3]) will bei Karzinomen nur die gewöhnliche Kernteilung beobachtet haben, die mit der Entstehung zahlreicher Fadenschlingen (Knäuelstadium) und mit einer Verdickung der Kernmembran beginnt. In frischen Zellen fehlt, nach Aoyama, dar helle Hof um den Kern. Dieser Autor hält die Arnold'schen Befunde für Kunstprodukte.

Auch Demarbaix[4]) war der Ansicht, daß die chromatinreichen Kerne Arnold's Leichenerscheinungen wären. Die glänzenden, homogenen, dunkelfarbigen Kerne sind, nach diesem Autor, Leichenerscheinungen; denn in lebendem Zustande hat die Zelle einen bläschenförmigen Kern, der sich aus einer Membran, achromatischen Fäden, Chromatin und Kernsaft zusammensetzt.

Das Vorkommen indirekter Fragmentierung des Kerns bei Geschwülsten wird also von Demarbaix bestritten, ebenso von Pfitzner[5]), der behauptete, daß die Zellvermehrung bei Karzinomen in derselben Art stattfinde, wie bei der normalen Zelle, nur daß der Chromatingehalt der Zelle weniger geworden sei und dementsprechend auch die Teilungsfiguren kleiner.

Doch fand Arnold einen warmen Anhänger an Stroebe[6]), der die indirekte Kernteilung bei Geschwülsten verteidigte. Dabei bediente sich Stroebe folgender Untersuchungsmethoden: Die zu untersuchenden Gewebsstücke wurden frisch in Flemming'scher stärkerer Chromosmiumessigsäure gelegt. Nach drei Tagen Entwässerung und Nachhärtung in Alkohol. Dann wurden die Schnitte mit Saffranin gefärbt, mit stark verdünnter HCl entfärbt und in Kanadabalsam eingebettet.

Auch Borrel[7]) hielt die indirekte Kernteilung bei den Geschwülsten für die normale und die direkte für nur sehr selten vorkommend.

Bei der direkten Teilung behält der Kern, nach Borrel, seine Membran und erleidet keine chromatische Veränderung. Übrigens unterschied Borrel bei den Epitheliomen zwei Zellgruppen: Solche mit einfachem Kern und solche mit einem „noyau composé", entstanden aus einer Kernteilung des ersten ohne Protoplasmateilung. (Division directe bipolaire und Division directe par étirement!)

[1]) Über indirekte Zellteilung in pathologischen Neubildungen. I.-D. Bonn 1886.
[2]) Annales de Dermatologie, 1887.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 106, 1886.
[4]) La Cellule, T. V, 1889.
[5]) Virchow's Archiv, 1886, Bd. 103.
[6]) Beitr. zur pathol. Anat., Bd. 7, 1890, S. 341.
[7]) De la division du noyau et de la division cellulaire dans les tumeurs épithéliales. (Soc. de Biologie, 1891, p. 428 und: Journ. de l'Anatomie, T. 27, 1892, p. 129.)

Auch Henneguy[1]) hielt die indirekte Kernteilung für die normale und die direkte für die pathologische Form der Kernteilung.

Nun haben aber andere Forscher nicht nur Mitosen in pathologischen Zellwucherungen beobachten können, sondern sogar eigentümliche, von der normalen Karyokinese abweichende Kernteilungsfiguren beschrieben, und zwar drei- und mehrpolige Kernteilungsfiguren, hyper- und hypochromatische Formen, Mitosen mit versprengten Chromosomen und endlich die asymmetrische Karyokinese.

Die bei der Entzündung auftretenden Karyokinesen beobachtete zuerst J. Eberth[2]), der eine mehrpolige Kernteilungsfigur in einer Zelle der Descemet'schen Membran entdeckte. Eberth untersuchte die Mitosen im normalen und regenerierenden Epithel nach Experimenten an der Kornea von Kalt- und Warmblütern. Dabei machte er die Beobachtung, daß die Karyokinesen bei einem Defekt nicht am Rande desselben, sondern mehr an der Peripherie auftreten. Die intrazellulären Körner, Kernkörperchen, zeichneten sich durch ihren starken Glanz und durch ihren Chromatingehalt aus und waren in Vakuolen eingeschlossen. Die Analoga der sog. Nebenkerne der Pankreaszellen fanden sich in den Epithelien der regenerierenden Hornhaut häufig. Eberth deutete sie als abgeschnürte Kernteile.

Daß auch Teilungsfiguren vorkommen, bei denen die Chromosome mehr oder weniger entfernt von der chromatischen Kernteilungsfigur liegen, hat schon Flemming[3]) beobachtet. Teils waren diese Gebilde noch mit der achromatischen Spindel im Zusammenhang, teils aber auch losgelöst[4]).

Bei der letzteren Art hat man häufig verwaschene Konturen beobachten können, weshalb man glaubte, daß die losgelösten Chromosome der Atrophie verfallen wären.

Den Mitosen in Karzinomen widmete Joseph Schütz[5]) seine ganz besondere Aufmerksamkeit, indem er für die mikroskopische Diagnose der Karzinome die Mitosenbefunde verwerten zu können glaubte; denn diese wären zahlreich vorhanden in den untersten Zellschichten. Ferner wäre die Größe des in Karyokinese befindlichen Kernes stärker als die des normalen, die Mitosen lägen ferner weniger in der Peripherie (wie bei den Eberth'schen Befunden), außerdem glaubte Schütz, daß die reichlichen Wanderzellen mit fragmentierten Kernen innerhalb des Krebsepithels für Krebs charakteristisch wären.

Das Interesse der Forscher für die pathologische Mitose war nunmehr erweckt, und die Literatur über dieses Problem häufte sich in ganz ungeheurer Weise.

Wir müssen, um diesen Prozeß besser würdigen zu können, auf die in der Einleitung zu diesem Abschnitte[6]) dargelegten Verhältnisse verweisen.

Wir haben gesehen, daß die Zelle sich durch Amitose (direkte Teilung)

---

[1]) Nouvelles recherches sur la division cellulaire indirecte. (Journ. de l'Anat., 1891, p. 397.)

[2]) Kern- und Zellteilung während der Entzündung (Internat. Beitr. zur wissenschaftl. Medizin, Festschrift für Virchow, Bd. II, S. 75, Berlin 1891).

[3]) Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 16, S. 377 und Bd. 18, 1879, S. 201.

[4]) Diese peripherisch gelegenen Schleifen hat Flemming für normal gehalten und erst Schottländer (Archiv für mikroskop. Anat., Bd. 31, S. 457) für pathologisch erklärt.

[5]) Mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt 1890. (Mit 6 Tafeln.)

[6]) Vgl. S. 413ff.

oder Mitose (indirekte Teilung) vermehren kann. Bei der letzten Art der Zellteilung teilt sich die Kernsubstanz in zwei genau gleiche Teile, bei der amitotischen scheint dies nicht immer der Fall zu sein.

Wie wir gesehen haben, hielt man zuerst die amitotische Kernteilung für die einzig vorkommende Form der Zellteilung, später in demselben Sinne die mitotische, bis man zur Erkenntnis gelangte, daß beide Teilungsarten vorkommen können, die mitotische allerdings häufiger.

Normalerweise beginnt die mitotische Kernteilung mit einer Vergrößerung des Kernes, einer Trennung der verschiedenen im ruhenden Kern vorhandenen chemischen Substanzen und mit der Auflösung der Kernmembran. Das Chromatin, das im ruhenden Zustande in Form eines Gerüstwerkes angeordnet ist, zieht sich zu einzelnen kompakten Fadenstücken zusammen, und es bildet sich eine konstante Zahl sog. Chromosome[1]) oder Kernsegmente. Diese Chromosome teilen sich dann der Länge nach in zwei gleiche Teile, welche genau in der Mitte der Kernteilungsfigur in regelmäßiger Weise angeordnet sind; diese Tochtersegmente, zuerst eng miteinander verbunden und parallel verlaufend, weichen dann in zwei Gruppen auseinander, verteilen sich in gleicher Zahl auf die Tochterzellen und bilden die Grundlage für die bläschenförmigen Kerne derselben. Während des Vorgangs der Kernsegmentierung treten zwei Pole auf, bestehend aus je einem kleinen, schwer färbbaren Körperchen = Pol-Zentralkörperchen oder Zentrosoma genannt, die den Mittelpunkt für die Anordnung aller Zellbestandteile bilden.

Zwischen diesen Körperchen bildet sich die aus feinen Spindelfasern bestehende Kernspindel aus. Im Gegensatze zu dem chromatischen Teil der Kernfigur, hatte Flemming die Zentralkörperchen, die Spindel und die beiden Plasmastrahlungen als den achromatischen Teil der Kernteilungsfigur bezeichnet[2]).

Für den wichtigsten Teil der ganzen Kernteilung hält man aber das Zentrosoma, welches das die Dynamik der Teilung beherrschende Organ der Zelle bildet und sich, ähnlich wie die Chromosomen, durch Teilung von einer Zellengeneration auf die andere forterbt.

Nun hatte man gefunden, daß die Zahl der Chromosomen für ein und dieselbe Tierspezies immer konstant ist[3]). Die Zahl dieser Gebilde beim Menschen und bei Säugetieren ist aber erst in neuerer Zeit von F. Baltzer[4]) und Th. Boveri[5]) festgestellt worden, und zwar beträgt die Zahl der Chromosomen beim Menschen = 48, bei der Maus = 32, beim Schwein = 20, beim Seeigel = 15. Der Wert der einzelnen Chromosomen ist jedoch verschiedenartig, nur ein bestimmter Prozentsatz der Chromosomen, z. B. bei Bastardierungen von Seeigeln von 15 nur 4—5, nehmen an der Entwicklung teil (Baltzer), während die übrigen

[1]) Von Waldeyer (Über Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen: Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. 32, 1888) ist dieser Name für solche Teilungsfiguren eingeführt, die keine Schleifen bilden.

[2]) Vgl. W. Koch's Artikel: Befruchtung (Eulenburg's Realenzyklopädie, Bd. III. 3. Aufl., S. 172).

[3]) Vgl. Georg Jürgens: Über das Vorkommen von atypischen Mitosen, I.-D., Breslau 1895 und Hansemann: Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, Berlin 1893, S. 27.

[4]) Über die Beziehung zwischen dem Chromatin und der Entwicklungs- und Vererbungsrichtung bei Echinodermenbastarden (Arch. f. Zellforschung, Bd. V/1910).

[5]) Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena 1914, 8°, 64 S.; mit 2 Abbild.

mit fortschreitender Furchung allmählich in einige wenige Zellen zusammengedrängt, degenerieren und aus dem Verbande ausgeschieden werden*).

Man war daher nicht wenig erstaunt, als man nun, besonders in Tumoren, Kernteilungsfiguren fand, welche sich diesem Gesetze nicht zu fügen schienen, sondern große Unterschiede in der Zahl der Chromosomen erkennen ließen. Man fand teils Mitosen, die mehr Chromosome enthielten als in normalen Kernteilungsfiguren anzutreffen sind, sog. hyperchromatische Figuren, teils solche mit deutlich verringerter Zahl von Chromosomen, die man als hypochromatische Figuren bezeichnete.

Einer der ersten Autoren nun, der auf die Befunde von solchen asymmetrischen Mitosen in Karzinomen hinwies, war E. Klebs[1]).

Unter dieser Bezeichnung verstand Klebs eine von der normalen abweichende Form oder Karyokinese, bei der eine ungleichmäßige Verteilung der Chromosomen stattfindet.

Es werden so zwei Tochtersterne von verschiedener Chromosomenzahl, und nach beendigter Zellteilung zwei Zellen mit ungleichem Chromatingehalt gebildet. Klebs hatte ganz besonders auf den verschiedenen Chromatingehalt aufmerksam gemacht, der für die biologische Eigenschaft der Krebszelle außerordentlich wichtig wäre.

Die Kernteilung in Geschwülsten kann nun, nach Klebs, als richtige Karyomitose auftreten, die zur Bildung lebensfähiger, selbständiger Zellen führt, oder als unvollkommene (Fragmentierung), bei der die Kernstücke in Form zusammenhängender, lappiger Bildungen bleiben und rasch zugrunde gehen.

Der Unterschied zwischen der physiologischen und pathologischen Mitose ist nur ein quantitativer. Die Hyperchromatose ist das Wichtigste an den Karzinomzellen, und diese wird, nach Klebs[2]), durch die Aufnahme des Chromatins eingewanderter Leukozyten hervorgerufen und ist auch die Ursache der asymmetrischen Mitose. Diese Zellen bleiben, nach Klebs, ewig jung und wuchern mächtig!

Man bemühte sich nun eifrig, in karzinomatösen Geweben diese asymmetrischen Mitosen zu finden, ein Studium, das viel Geduld und Zeit erforderte: denn diese pathologischen Mitosen waren in Karzinomen durchaus nicht so häufig anzutreffen. Auf besondere Schwierigkeiten stieß diese Untersuchung besonders bei den langsam wachsenden Karzinomen. Nichtsdestoweniger konnten doch mehrere Forscher über derartige, unregelmäßige Mitosen in Karzinomen berichten.

So beobachtete z. B. Hauser bei seinem Studium über den Zylinderepithelkrebs des Magens[3]) eine solche ungleiche Teilung der Muttersterne in Tochtersterne von ungleicher Größe. Auch Abortiverscheinungen derartiger symmetrischer Teilung sind, nach Hauser, häufig. Die Chromatinschleifen fließen zu Tropfen zusammen in unregelmäßiger Gruppierung; sie sind aber ähnlich wie die normalen Kernteilungsfiguren von einem hellen Hof umgeben.

Genauere Beobachtungen über diesen Prozeß veröffentlichte dann Cornil[4]), der seiner ersten Mitteilung[5]) über die pathologische Mitose

*) Über die Bedeutung dieser Vorgänge für die Biologie muß auf die Originalarbeiten verwiesen werden.

[1]) Allg. Pathologie. Jena 1889. Bd. II, S. 523.

[2]) Vgl. S. 433.

[3]) l. c. S. 240.

[4]) Journ. de l'Anatomie et de Physiologie. 1891.

[5]) Vgl. S. 463.

einige Jahre später eine genauere Beschreibung der Befunde bei einem Ovarialkrebs folgen ließ. Hier fand Cornil große Zellen mit massenhaften Karyokinesen, die kleineren mit Zweiteilungen, die größeren mit multipolaren Teilungen. Das Chromatin war vermehrt und zeigte dicke, klumpige Fäden mit knopfartigen Enden. Die Kerne bestanden aus Körnern, oder aus dicken Fäden. Die Chromatinmasse teilte sich in Bündeln, im Protoplasma fanden Abschnürungen statt, die dann nach Verlassen der Mutterzelle Zellen bildeten. Durch fädige Protoplasmaanordnungen entstanden Polarstrahlungen. Die einzelnen Kernlappen standen durch fädige Verbindungen sog. Chromatinbänder miteinander im Zusammenhang.

Ferner beobachtete Cornil unregelmäßige, indirekte Teilungen mit unregelmäßigen, strahlenförmigen Anordnungen, dicke Chromatinanhäufungen, dann Abschnürungen und Auseinanderrücken der abgeschnürten Teile.

Die Tochterzellenbildung findet, nach Cornil, innerhalb der Mutterzelle statt. Noch während der bestehenden Verbindung mit dem Mutterkern kann sich um das abgeschnürte Kernstück fädige Protoplasmamasse ansammeln, die so hell erscheint, daß die Kerne in Vakuolen zu liegen scheinen!

Diese von allen Autoren beobachteten Vakuolen sind von der größten Wichtigkeit, da, wie wir noch späterhin sehen werden, dieser helle Hof um den Kern von den Anhängern der parasitären Theorie anders gedeutet wurde.

Der weitere Verlauf ist nun der, daß die Kernmasse allmählich eine Membran, Chromatinkörner und Nukleoli bildet.

Die Tochterzellen liegen immer kreisrund in Vakuolen der Mutterzelle, und schon Cornil hebt hervor, daß diese Gebilde eventuell für Parasiten, z. B. für Amöben gehalten werden könnten.

Auch andere Forscher, wie z. B. Alberts[1]), bestätigten die häufigen Befunde von unregelmäßigen Mitosen in Karzinomen.

Erweitert und genau erforscht wurde die Lehre von der pathologischen Mitose von David v. Hansemann, der diese Form der Mitose als Stützpunkt für die Aufstellung einer besonderen Krebstheorie benutzte.

Hansemann's Theorie.

1890.

Asymmetrische Karyokinese und Anaplasie der Zellen.

Man hatte bisher, im Gegensatze zu Ribbert's Theorie, eine primäre, biologische Veränderung des Epithels für den Beginn der Karzinombildung verantwortlich gemacht; man hatte, wie wir gesehen haben, verschiedene biologische Erscheinungen der Krebszellen kennen gelernt, die von denen der normalen unterschieden waren, man hatte aber bisher kein spezifisches, anatomisches Merkmal für diese tiefeingreifende Veränderung, die die Epithelzelle erleidet, finden können.

Nun hatten also einige Forscher die pathologische Mitose ausschließlich in Karzinomen gefunden, und diese Tatsache glaubte

[1]) Deutsche Medizinal-Zeitung, 1890, Nr. 93.

Hansemann genauer prüfen zu müssen, um zu erforschen, ob diese pathologische Mitose in irgendeine Beziehung zu dieser großen Veränderung in der Biologie der Epithelzelle gebracht werden könnte.

In seiner ersten diesbezüglichen Veröffentlichung[1]) berichtete er über seine Befunde bei 13 Karzinomen und bei einer Reihe nichtkrebsiger Präparate (z. B. von Pachydermia verrucosa, Warzen, Nävus usw.). Als Ergebnis seiner Untersuchungen teilte er mit, daß er die pathologischen Mitosen, die er mit asymmetrischer Karyokinese bezeichnete, nur in Karzinomen gefunden hätte, niemals aber in nicht krebsigen Geweben.

Nach Hansemann kommen in den Epithelkrebsen zwei verschiedene Zellarten vor, solche mit einer geringeren Anzahl von Segmenten, die entweder direkt oder erst nach weiterer Teilung absterben, und Zellen, die sich symmetrisch und regulär weiter teilen und zur Vergrößerung der Geschwulst beitragen. Die letzteren sind, nach Hansemann, die Geschwulstzellen, die ersteren sind Auswurfsstoffe.

In einer ferneren Arbeit[2]) bestätigte Hansemann noch einmal die Richtigkeit seiner Befunde. In keiner anderen Geschwulst, in keinem Sarkom, in keiner Hyperplasie, Entzündung, Regeneration, oder in einem normalen Gewebe konnte Hansemann auch nur eine Andeutung einer asymmetrischen Teilung finden, deshalb dürfte die asymmetrische Karyokinese eine nur den Karzinomen zukommende, pathologische Mitose darstellen, die für die Biologie der Krebszelle von der größten Wichtigkeit wäre.

Bei seinen Untersuchungen bediente sich Hansemann ganz frischer Präparate, die er zuerst 10—60 Minuten lang in wässriger Sublimatlösung liegen ließ, dann in Spiritus und darauf in Alkohol und Einbettung in Paraffin. Die Schnitte wurden dann 24 Stunden lang in Bömer'scher Hämatoxylinlösung gefärbt. Bei solcher Präparation fand Hansemann verschiedenartige Zellen (im ganzen wurden 90 Präparate zur Kontrolle, auch solche nicht karzinomatöser Natur, untersucht):

1. Hypochromatische, 2. Zellen mit normalem Chromatingehalt, 3. hyperchromatische Zellen.

Die hypochromatischen Zellen finden sich nur in Karzinomen und zeichnen sich durch eine geringere Anzahl von Chrosonomen aus, wie sie sonst das normale Gewebe aufweist, es besteht also eine relative Hypochromatie.

Die Zellen mit normalem Chromatingehalt zeigen eine Verdickung und Verkürzung der Chromosome, und die hyperchromatischen Zellen treten als bipolare und pluripolare Riesenmitosen auf mit anormaler Anordnung der chromatischen Elemente, wodurch oft Zellbilder entstehen, die als Parasiten aufgefaßt werden könnten; denn es bilden sich Verklumpungen des Chromatins, die in homogene Tropfen zusammenlaufen.

In dieser, nur bei Karzinomen anzutreffenden, asymmetrischen Karyokinese glaubte Hansemann den Schlüssel für die biologische Veränderung des Zellcharakters gefunden zu haben.

Analog der Weismann'schen Theorie von der Bedeutung und Ausstoßung der Richtungskörperchen des Eies, kam Hansemann zu der Vorstellung, daß mit dem kleineren Teile der Kernteilungsfigur diejenigen Eigenschaften des Kernes entfernt würden, welche sie als spezifische Ele-

[1]) Über asymmetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung: Virchow's Archiv, Bd. 119, 1890.

[2]) Über pathologische Mitosen. Virchow's Archiv, Bd. 123, 1891, p. 356.

mente, z. B. als Epithelien, charakterisieren. Der zurückbleibende, größere Abschnitt stellt, nach Hansemann, dann ein entdifferenziertes, anaplastisches Element dar, welches eben deshalb eine größere Selbständigkeit gewinnen kann.

Durch die asymmetrische Karyokinese findet eine Veränderung des Zellcharakters statt, und statt einer Entwicklung der Zelle zu höheren Funktionen (Prosoplasie), wird die Zelle anaplastisch, wodurch sie, wie schon erwähnt, eine größere Selbständigkeit erlangt.

Mit der asymmetrischen Teilung ist auch eine Veränderung der Wachstumsenergie und Wachstumsrichtung eingetreten. Durch diese asymmetrische Teilung werden Epithelzellen von geringerer Differenzierung, aber mit größerer selbständiger Existenzfähigkeit gebildet, welche im Körper weit von ihrer Ursprungsstelle fortgeführt und zu Ahnenzellen einer neuen, gleichartigen Geschwulst werden können.

Aber mit dieser Entdifferenzierung der Zelle ist noch nicht die Ätiologie des Krebses erklärt, dazu bedarf es noch eines „Proliferationsreizes“! Trifft ein solcher Reiz eine anaplastische Zelle, dann entsteht der maligne Tumor, trifft er gewöhnliche Körperzellen, so entsetht eine Entzündungsgeschwulst, oder ein benigner Tumor. Die Anaplasie der Zelle ist, nach Hansemann, jedenfalls der primäre Faktor!

Schon Hoeber[1]) hatte die Vorstellung, daß die Krebszelle eine biologisch veränderte Epithelzelle wäre, nur glaubte er damals, daß die Zelle in ihren Jugend- oder Indifferenzzustand zurückkehre, welcher allein sie zu aktiver Tätigkeit befähige.

Späterhin sprach auch Knaak[2]) ähnliche Gedanken wie Hansemann aus; er bezeichnete die Entdifferenzierung als „Cönobiose“, doch waren seine anderen Ausführungen sehr spekulativer Natur. Erst Hansemann beschäftigte sich in intensiver Weise mit diesem schwierigen Problem und legte die Ergebnisse seiner Forschungen in einer größeren Monographie[3]) nieder, aus der wir hier das Wichtigste anführen müssen, um die Lehren Hansemann's besser würdigen zu können.

Schon in der Einleitung zu diesem hervorragenden, die schwierigsten Probleme des Zellenlebens behandelnden Werke spricht sich der Verfasser begeistert über die wichtigen Entdeckungen, die die Lehre der Karyokinese im Gefolge hatte, aus, indem er auf die Triumphe hinweist, die die Lehre von der Befruchtung aufzuweisen hatte.

„Solche Resultate“, sagt der Verfasser, „wirken verlockend, und man folgt mit Begeisterung diesen Erfolgen und sucht ihre Konsequenzen auch für andere Fragen zu verwerten. Dabei muß man sich wohl bewußt bleiben, daß man stets an einem Abgrund von Theorien wandelt, dem man unzweifelhaft verfällt, wenn man den sicheren Boden der Tatsache zu weit verläßt. Aber wie Gefahren den Mut stählen, so wollen wir auch versuchen, an diesem Rande eine Strecke weiter zu kommen, ohne den Grund der Tatsache zu verlieren.“

Wir haben auch im Verlauf dieser Abhandlung gesehen, wie eigentlich nur durch die Fortschritte in der Anatomie resp. pathologischen Anatomie unser Wissen über den Krebs bereichert worden ist.

Jedesmal, sobald man den sicheren Boden der Tatsachen verließ,

[1]) Vgl. l. c. S. 278.

[2]) Deutsche Naturforscher-Versammlung in Bremen, 1890.

[3]) Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste, mit 13 Tafeln und 2 Figuren im Text, 8°. Berlin 1893. 96 S.

schwebte man an dem Rande eines Abgrundes, und wie viele Forscher stürzten nicht mit ihren Theorien in die Tiefe!

Nunmehr hatte man neue anatomische Prozesse in der Zelle entdeckt, und Hansemann war bemüht, auf diesen positiven Tatsachen eine neue Theorie der Krebslehre — nicht der Ätiologie selbst — wie er selber oft hervorgehoben hat, zu begründen!

Zu diesem Zwecke führt er uns in dem oben genannten Werke in die Geheimnisse des Zelllebens ein, um zu zeigen, wie durch gewisse, anatomisch wahrnehmbare Vorgänge der Zellcharakter sich ändert!

Dabei weist Hansemann aber noch auf die Wichtigkeit der Untersuchung der ganz frischen, menschlichen Gewebe hin, wenn man die Kernteilungsfiguren beim Menschen genauer studieren will, ein Studium, das wegen der außerordentlichen Kleinheit der zu beobachtenden Elementarteile beim Menschen, im Gegensatz zu den größeren Zellen und Kernteilungsfiguren bei niederen Tieren, auf große Schwierigkeiten stößt und die größte Vorsicht in der Beurteilung der gesehenen Dinge erheischt.

Obwohl durch Hansemann's Schüler Hammer[1]) der Nachweis erbracht worden war, daß beim Menschen die Mitosen nicht ablaufen nach dem Tode, sondern allmählich durch Chromatolyse zugrunde gehen, wobei sich die achromatische Spindel am längsten erhält, hat Hansemann doch zu seinen Studien nur ganz frisches Material verwendet!

Hansemann beobachtete, daß die Zelle während des Teilungsvorganges morphologisch sich verändert. So verlieren z. B. die Riffzellen mehr oder weniger ihre Zacken; niemals findet man eine ausgebildete Flimmer- oder Becherzelle in Teilung, auch biologisch verändert sich die Zelle während des Teilungsvorganges; denn sie sezerniert nicht und assimiliert auch nicht.

Die Zelle repräsentiert während der Teilung mehr die Art und weniger das Individuum.

Die Altmann'schen Granula werden, nach Hansemann, während der Teilung spärlicher und konzentrieren sich in der Peripherie des Zellkörpers. In sich teilenden Karzinomzellen konnte Hansemann die Altmann'schen Granula überhaupt nicht mehr nachweisen.

Die Untersuchung zahlreicher, normaler und pathologischer Präparate ergab nun das Resultat, daß bei der Regeneration, der Hyperplasie und der entzündlichen Wucherung der Typus der Teilungsform erhalten bleibt. In allen diesen Prozessen sind die Mitosen untereinander gleich in bezug auf Größe, Form und Beschaffenheit ihrer Bestandteile!

Aber bei den einzelnen Gewebsarten finden sich individuelle Unterschiede der Karyokinese, die es, nach Hansemann, bei genügender Übung gestatten, die einzelnen Gewebsarten an der Form ihrer Mitose zu unterscheiden, und zwar erstrecken sich diese Unterschiede auf einzelne, mehrere oder alle Formbestandteile der Teilungsfigur, sowohl der einzelnen Phase, als der ganzen Teilung! So konnte Hansemann bei den verschiedenartigsten Gewebsarten stets spezielle Eigentümlichkeiten dieser Zelle in der Mitose nachweisen, wenn dieselben auch nicht überall mit gleicher Deutlichkeit hervortraten.

Es gibt also, nach Hansemann, fast für jede Zellart eine spezifische Mitose!

Weshalb aber eine solche Spezifizität der Zellen, die doch alle von ein

[1]) Über das Verhalten von Kernteilungsfiguren in der menschlichen Leiche. I.-D. Berlin 1891.

und derselben Zelle — der Eizelle — abstammen, sich herausbildet, darüber gab es zwei Theorien.

Die eine Theorie führt diese Spezifizität auf mechanische Ursachen zurück (also mehr auf eine histologische Anpassung), und wurde besonders von His, Quincke[1]), Bütschli[2]) u. a. vertreten, die andere Theorie nimmt die Entstehung der Spezifizität der Zellen durch eine aus inneren Ursachen hervorgegangene Differenzierung an.

Diese Anschauung von der physiologischen Arbeitsteilung und der dadurch entstehenden Differenzierung hat zuerst, wie Hansemann hervorhebt, Bard[3]) vertreten. Schon bei der sog. äqualen Eifurchung ist bereits eine primäre Differenzierung der ersten Furchungskugeln nachzuweisen, noch deutlicher bei der inäqualen, wie sie bei vielen Tieren, z. B. bei den Plathelminthen, Nemathelminthen u. a. die Regel bildet.

In der ganzen embryologischen Entwicklung macht sich nun, nach Hansemann, das Prinzip geltend, daß auf jede inäquale Teilung eine Reihe von äqualen Teilungen folgt, die den Zweck haben, die durch den ersten Vorgang geschaffene Zellgruppe zu vergrößern. Dadurch lassen sich in der Entwicklung eines Organs oder einer Gruppe gleichartiger Zellen gewisse Abschnitte konstatieren, die Hansemann[4]) mit dem Namen „Generationsstadien“ belegt hat.

Generationsstadien sind also in dem Stammbaume einer Zellart immer diejenigen Stellen, wo inäquale Teilungen stattfinden, die zu einer neuen Zellgruppe, zur Bildung eines neuen Organs führen.

Darüber nun, wie diese Differenzierung der Zellen zustande kommt, gibt es eine Menge Theorien, die aber alle auf der Voraussetzung beruhen, daß die erblichen Eigenschaften der Zelle, das „Idioplasma“, an bestimmte körperliche Bestandteile derselben gebunden sind, an die „Idioblasten“.

Eine Theorie besagt, daß von vornherein eine qualitative Verteilung der Idioplasmen auf die Zellen stattfindet, so daß eine immer weitergehende Zerlegung der Anlagen des Eies vor sich geht und nur die Generationszellen den gesamten Anlagekomplex wiedererlangen.

Während jedoch Bard die Ansicht vertrat, daß nur die zur Charakterisierung der Zellen notwendigen Plasmen in die Zelle gelangen, hat Hansemann[5]) die Behauptung aufgestellt, der sich auch Weismann[6]) anschloß, daß neben den Hauptplasmen noch Nebenplasmen in den Zellen zurückbleiben, und daß die Spezifizität der Zelle auf einer durch qualitativ ungleiche Teilung entstandenen Überzahl der Hauptplasmen beruhe.

Die Spezifizität der Zellen wurde also von Hansemann zurückgeführt auf quantitativ ungleiche oder halbierende Zellteilungen bei der Entwicklung, und zwar nahm Hansemann an, daß diese qualitativ ungleichen Zellteilungen so vor sich gehen müssen, daß in jeder Zelle außer einem Hauptplasma, das den Charakter der Zelle bestimmt, noch ein Nebenplasma vorhanden sein muß, welches durch dieses Hauptplasma in den Hintergrund gedrängt ist.

Die Entwicklung der Spezifizität der Zelle stellte sich Hansemann, im Anschluß an die Weismann'sche Theorie, folgendermaßen vor:

[1]) Sitzungsberichte der Akad. d. Wissensch. zu Berlin, 1888, Bd. 34.

[2]) Untersuchungen über mikroskopische Schäume und das Protoplasma, 1892.

[3]) La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon: Arch. de Physiol., 1886, T. 7, Serie III. Vgl. auch S. 423.

[4]) Virchow's Archiv, Bd. 119, S. 315.

[5]) Virchow's Archiv, Bd. 119.

[6]) Das Keimplasma: Eine Theorie der Vererbung. Jena 1892.

Die Eizelle enthält alle Plasmaarten des späteren Körpers, und zwar in solcher Gleichmäßigkeit, daß keine derselben irgendwie überwiegt, und daß sich alle das Gleichgewicht halten. Die Eizelle ist dann die am wenigsten differenzierte Zelle, die allein imstande ist, alle für sie notwendigen Funktionen auszuüben. Bei der ersten inäqualen Teilung entstehen nun zwei Zellen, die aber die in der Eizelle enthaltenen Idioplasmen nicht gleichmäßig verteilt enthalten. Um also die Summe der Funktion wieder herzustellen, gehören diese beiden Zellen zusammen. Es entstehen gewisse Beziehungen zwischen den einzelnen Zellen, die auf einen engen Zusammenhang derselben schließen lassen, und diesen Zustand hat Hansemann mit dem Ausdruck „Altruismus" bezeichnet. Diesen Vorstellungen liegen die Beobachtungen zugrunde, daß der Ausfall einer Zellart genügt, um den Tod des Individuums herbeizuführen, und daß der Vermehrung einer Zellart die Vermehrung der Antagonisten folgt!

Die Eizelle ist vor ihrer Reife eine somatische Epithelzelle, sie enthält also als Hauptplasma die Idioplasmen dieser Epithelzelle, außerdem muß sie aber, nach Hansemann, als Nebenplasmen sämtliche übrigen Idioplasmen enthalten, da sich aus ihr der gesamte Körper entwickelt.

Damit nun die Zelle als vollständig entdifferenzierte Eizelle resultiert, muß das Mehr des einen Plasmas auf irgendeine Weise aufgehoben werden, und Weismann[1]) glaubt, daß dies mit der Ausstoßung des ersten Richtungskörperchens geschähe! Dann ließ aber Weismann diese Anschauung fallen. Hansemann aber erklärte, daß, nach seiner Ansicht, die erste Weismann'sche Theorie zutreffend wäre. An einzelnen klinischen Erscheinungen (Bronzekrankheit, Nebennierenerkrankung usw.) suchte Hansemann die Erscheinungen des Altruismus näher zu erläutern.

Dieser Altruismus der Zellen kommt, nach Hansemann, also nur dann zustande, wenn man von vornherein eine qualitativ ungleiche Zellteilung annimmt, wodurch die Zellen um so mehr an Differenzierung gewinnen und an selbständiger Existenzfähigkeit verlieren, je mehr Generationsstadien sie von der Eizelle entfernt sind.

Im dritten Abschnitt seiner Monographie wendet sich Hansemann nun zu der Anaplasie der Zellen. Hervorzuheben ist, daß Hansemann seine Beobachtungen nicht am ruhenden Kern, wie es bisher die anderen Forscher getan haben, sondern an dem Kern während seiner Teilung gemacht hat.

Es kommen nun pluripolare Mitosen bei vielen pathologischen Prozessen, bei der Hyperplasie, Entzündung und besonders häufig beim Karzinom vor.

Eine Erklärung für die Entstehung dieser Mitosen gaben zuerst O. und. R. Hertwig[2]), welche nachwiesen, daß unter dem Einfluß von äußeren Reizen eine bereits beginnende Zellteilung unterdrückt werden kann, wobei der Kern zum Ruhestadium zurückkehrt.

Wenn dann die Wirkung des Reizes aufhört, dann tritt die Teilung wieder ein, aber mit vermehrten Chromosomen.

Diesem Befunde legte Hansemann eine große Bedeutung bei; denn dadurch sind die pluripolaren Mitosen als Produkte eines pathologischen Prozesses hinlänglich gekennzeichnet.

[1]) Über die Zahl der Richtungskörperchen und ihre Bedeutung für die Vererbung. Jena 1887.

[2]) Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluß äußerer Agentien. Jena 1887 und: Internat. Beitr. zur wissenschaftl. Medizin, I, S. 195.

Schwieriger zu deuten sind, nach Hansemann, die bipolaren, hyperchromatischen Figuren, die er sowohl in gut- als auch in bösartigen Geschwülsten vorfand.

Da diese Zellen stets vereinzelt vorkommen, so glaubt Hansemann, daß es sich nicht um eine neue Zellart handelt, sondern daß es teilungsbedürftige Zellen sind, deren Teilung so lange gehemmt wurde, bis die Chromosomen auf eine große Zahl angewachsen waren, ohne daß sich die Attraktionssphären teilten. Es kann jedoch auch zu einer Versprengung der Chromosomen in der ganzen Zelle kommen, wobei dann die ersteren unregelmäßige Gestalten annehmen und sich schließlich in der Zelle auflösen. Derartige Zellen hat Hansemann am häufigsten in Karzinomen gefunden.

Die Zellen mit vermehrter Chromosomenzahl haben also, nach Hansemann, zwei Schicksale: entweder wird die Chromosomenzahl durch pluripolare Teilung auf ihren ursprünglichen Stand zurückgebracht, oder die Zelle geht zugrunde.

Es kann aber auch eine Verminderung der Chromosomen stattfinden, wie es entwicklungsgeschichtlich bei der sog. Reduktionsteilung vorkommt, die dadurch zustande kommt, daß auf eine Zellteilung, noch bevor der Kern wieder in Ruhe tritt, sofort eine zweite Zellteilung folgt, wodurch die Zahl der Chromosomen auf die Hälfte reduziert wird. Durch den Befruchtungsvorgang wird dann die definitive Zahl der Chromosomen wieder hergestellt.

Durch die Verminderung der Chromosomen wird nun die Zelle biologisch wesentlich verändert, sie wird selbständiger und entwicklungsfähiger! Und diese Verminderung der Zahl der Chromosomen findet sich hauptsächlich in den Zellen der bösartigen Geschwülste.

Durch die größere Selbständigkeit wird auch der Altruismus der Krebszelle geringer; deshalb ist die Krebszelle auf Grund der eben dargelegten Betrachtungen, nach Hansemann, auch weniger differenziert als die Körperzelle, aus der sie hervorgegangen ist, und diesen Vorgang bezeichnete Hansemann als „Anaplasie" der Zellen.

Am vollständigsten wird diese Anaplasie bei den Keimzellen erreicht, bei denen der Altruismus gänzlich aufhört und die Entdifferenzierung eine vollständige ist.

Dabei betont aber Hansemann, daß die anaplastische Zelle nicht mit der embryonalen oder der jugendlichen Zelle verwechselt werden dürfe. Die Embryonalzellen sind Zellen des Embryos, die noch nicht differenziert sind, und die jugendlichen sind Zellen, die gerade von einer Teilung herrühren.

Anaplastische Zellen endlich sind, nach Hansemann, solche, die an Differenzierung verloren haben, die also schon einmal höher differenziert waren.

„Die Anaplasie", sagt Hansemann, „steht also in einem Gegensatz zum Embryonalen, indem das letztere da anfängt, wo das erstere aufhört, nämlich beim Ei. Es gibt also, sowohl jugendliche, embryonale, als jugendliche, anaplastische, als auch jugendliche, ausdifferenzierte Zellen.

Nach der Plasmentheorie kommen also bei der Anaplasie Plasmen wieder zur Geltung, die bis dahin in den Hintergrund getreten waren!

Die Anaplasie der Krebszelle wird nun, nach Hansemann, morphologisch erkennbar durch die veränderte Mitose, besonders durch die asymmetrische Karyokinese.

Unter „asymmetrischer Karyokinese" verstand also Hansemann diejenige Zellteilung, bei der zwei Tochtersterne von verschiedener Chromosomenzahl gebildet werden, und bei der, wenn die Zellteilung schon eingetreten ist, Zellen von verschiedener Größe entstehen. Die Anzahl der Chromosomen kann man, nach Hansemann, nur schätzen*).

Hansemann fand also, wie wir gesehen haben, in den Karzinomen drei Formen von Zellteilungen:

Die asymmetrische Mitose, die hypochromatische Zelle und die Zelle mit atrophischen, versprengten Chromosomen.

Das also waren tatsächliche Befunde, die Hansemann als Stützpunkte für folgende Krebstheorie benutzte:

Sowohl durch die asymmetrische Zellteilung, als durch die Atrophie einzelner Chromosomen, gehen einzelne Teile der Zelle verloren. Ebenso wie das einzelne Chromosom, ist der kleinere Zellteil dem Untergang geweiht, eine Hypothese, die durch den Befund von Zellen mit spärlichen, zuweilen in Auflösung begriffenen Chromosomen gestützt würde. War nun dieser verloren gegangene Teil gerade derjenige, der eine bestimmte Eigenschaft in der Zelle zum Übergewicht brachte, so mußte eine weniger differenzierte Zelle entstehen, oder das, was Hansemann als „Anaplasie" bezeichnete.

Durch die Anaplasie der Zelle werden neue Organe gebildet, die ebenso wie die Mutterorgane, eine positive (Sekretion!) und negative (Elimination!) Funktion im Körper ausüben können.

Über die eigentliche Ätiologie des Krebses hatte sich Hansemann in seinen bisher genannten Arbeiten nicht direkt ausgesprochen. Er hatte nur allgemein angenommen, daß ein Wucherungsreiz die anaplastische Zelle trifft und sie zur Wucherung anregt.

Welcher Art nun dieser Reiz wäre, darüber konnte Hansemann keine Auskunft geben.

In einem späteren Vortrag[1]) nun äußerte Hansemann sich über die Ätiologie etwas ausführlicher. Die spezifisch differenzierten Zellen können, nach Hansemann, nur dort gedeihen, wo sie physiologisch hingehören.

Die Zelle muß biologisch verändert sein, wenn sie an anderer Stelle wachsen soll. Dies geschieht, wenn eine differenzierte Zelle (Epidermis-, Flimmer-, Zylinderepithel-, Leberzelle usw.) in eine weniger differenzierte, gleichartig runde oder polymorphe übergeht. Die Funktion der Zelle schwindet immer mehr**). Die Flimmerzellen verlieren ihre Flimmern, die Zylinderzellen legen sich mit ihren Seitenflächen zusammen, die Leberzellen produzieren keine Galle mehr usw. Die Zellen liegen als „Einzelindividuen" da, die Zusammengehörigkeit hat aufgehört. Die Zellen sind also weniger differenziert als die Mutterzellen und haben eine größere Existenzfähigkeit erlangt. Sie sind also anaplastisch geworden.

Zur Entstehung eines Karzinoms ist, nach Hansemann, ein Wucherungsreiz und eine anaplastische Umwandlung der Zellen nötig. Das ätiologische Moment muß also imstande sein, nicht nur eine Wucherung, sondern auch eine Anaplasie zu erzeugen!

*) Vgl. auch Biol. Zentr.-Bl., Bd. 24, Nr. 5; Bd. 25, Nr. 5.

[1]) Ueber pathologische Anatomie und Histologie des Carcinoms (Vortrag, gehalten im Komitee für Krebsforschung am 7. Juni 1901). Vgl. Deutsche Med. Wochenschrift, 15./8. 1901.

**) Eine Beobachtung, die übrigens vor Hansemann auch schon Ménétrier (Des polyadénomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac — Arch. de Physiol., Bd. IV/1888, Nr. 1) gemacht hat. Vgl. auch Bd. II, S. 619.

Hansemann hebt aber noch einmal ganz ausdrücklich hervor[1]), daß die Theorie der Anaplasie mit der Ätiologie nichts zu tun habe. Der Wucherungsreiz geschieht unabhängig von der Anaplasie, trifft er, wie wir schon vorhin erwähnt haben, eine normale Zelle, dann entsteht eine Hyperplasie im weitesten Sinne des Wortes, trifft er eine anaplastische Zelle, dann entsteht ein maligner Tumor.

Aber absichtlich hat Hansemann nicht die Frage diskutiert, worin dieser Wucherungsreiz besteht. Hansemann will sich weder für noch gegen die bestehenden Theorien aussprechen, nur bestreitet er ganz entschieden die Behauptung Ribbert's, daß durch einen Wucherungsvorgang allein, auch aus dem normalen Gewebe ein maligner Tumor entstehen könne!

Die beiden Faktoren: der Wucherungsreiz und die Anaplasie sind für die Karzinomentstehung unbedingt notwendig. Es ist auch möglich, sagt Hansemann, daß in manchen Fällen der Wucherungsreiz das Primäre ist und im Sinne Ribbert's als eine Bindegewebswucherung und Abschnürung der Parenchymzellen auftritt. Immer ist das sicher nicht der Fall, und selbst wenn es, nach Hansemann, das Primäre ist, so beginnt die Karzinombildung mit der anaplastischen Veränderung der Zellen, vorher aber entwickelt sich nur eine gutartige Geschwulst, oder eine atypische Epithelwucherung im Sinne Friedländer's (vgl. S. 283).

Bei dieser atypischen Epithelwucherung geht schließlich die ganze Neubildung zurück, beim Karzinom hingegen wachsen die Zellen weiter und gelangen an Stellen, wo sie früher nicht existieren konnten.

Durch Veränderung des Stromas (Entzündung usw.) entsteht eine atypische Zellwucherung, durch Veränderung der Parenchymzellen selbst das Karzinom.

Es erübrigt nur noch die Stellung Hansemann's zur Cohnheimschen Theorie zu erörtern.

Die Untersuchungen über die Beziehungen der Nävi zur Krebsbildung (vgl. S. 350) hatten doch viele positive Ergebnisse zutage gefördert, so daß Hansemann, obwohl er sonst der Cohnheim'schen Theorie recht skeptisch gegenüberstand, diese Frage nicht außer acht lassen konnte.

Hansemann leugnet nicht, daß aus angeborenen Geschwülsten und Heteretopien recht häufig maligne Tumoren sich entwickeln können. Aber, nach Hansemann, sind hauptsächlich diejenigen Nävi für eine Karzinombildung gefährlich, die eigentümliche, große Protoplasmazellen enthalten, die in keinem Zusammenhang mit der Epidermis stehen.

Unna hatte, wie wir gesehen haben (S. 350), diese Zellen als echte Epithelien aufgefaßt, und diese Ansicht wurde von den Autoren auch allgemein geteilt[2]). Dann hatte sich mit diesen Zellen E. Kromayer[3]) beschäftigt, der sie ebenfalls von der Epidermis herleitete, und sie als „desmoplastische Zellen" bezeichnete. Mit dieser Benennung wollte Kromayer die Neigung des Epithels, dem Bindegewebe entgegenzuwachsen, ausdrücken. Dieses erfährt eine Änderung, welche das Eindringen des Epithels erleichtert. Die Epithelzellen müssen aber anaplastisch sein, damit sie dem Zuge der Desmophilie in verstärktem Maße folgen können.

Hansemann[4]) jedoch hält diese Zellen, in Übereinstimmung mit

[1]) Mikroskop. Diagnose der bösartigen Geschwülste, S. 191.
[2]) Vgl. auch Marchand: Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch., 1899, S. 53.
[3]) Archiv für Entwicklungsmechanik, Bd. 8, S. 253.
[4]) Mikroskop. Diagnose der bösartigen Geschwülste, S. 207.

Ribbert[1]) und anderen Autoren, für Zellen aus der Bindesubstanzreihe, und zwar auf Grund ihrer Ähnlichkeit mit den großen Zwischenzellen der Hoden, der Glandula carotica und den Pigmentzellen des Auges, die alle aus der Bindesubstanzreihe stammen.

Hansemann fand stets bei den Nävuszellen eine Interzellularsubstanz, oft hingen sie untereinander durch Fortsätze zusammen, während Unna (S. 350) dies, wie wir gesehen haben, bestritt. Niemals hat Hansemann einen direkten Zusammenhang dieser Zellen mit der Epidermis nachweisen können. Im Gegensatze zu Unna, behauptete Hansemann, daß aus diesen Zellen sich niemals Karzinome, sondern stets Sarkome bilden. Bei schwacher Vergrößerung können diese Tumoren, nach Hansemann, zuweilen als Karzinome gedeutet werden wegen ihres breiten Stromas. Aber mit diesem hängen die Zellen immer durch Zwischensubstanz zusammen und verhalten sich also auch in dieser Beziehung wie die großen Zwischenzellen des Hodens, die ganz ähnliche Geschwülste machen können. Durch diese Täuschung sind, nach Hansemann, viele Autoren irregeführt worden. Weshalb nun diese Zellen so leicht zu Karzinombildung Veranlassung geben, glaubt Hansemann dadurch erklären zu können, daß sie anaplastische Bindegewebszellen darstellen, die nur eines leichten Anstoßes zur Wucherung bedürfen, um sich in maligne Geschwülste umzuwandeln*).

Schließlich müssen wir noch erwähnen, daß Hansemann es für praktisch hält, die Geschwülste nur nach morphologischen Prinzipien einzuteilen, d. h. nach ihrer geweblichen Zusammensetzung![2])

Hansemann hält sich mehr an die alte Definition der bösartigen Geschwülste.

Für ihn ist das Karzinom eine Geschwulst mit Stroma und Parenchym in deutlicher Trennung, das Sarkom eine solche, bei der Parenchym und Stroma weniger deutlich voneinander getrennt sind, da die einzelnen Parenchymzellen unter sich und mit dem Stroma in innigere Verbindung treten und eine Interzellularsubstanz bilden. Bei beiden Tumoren kommt es zu einem Wachstum über die natürlichen Grenzen des Gewebes hinaus, in dem sich die Geschwulst entwickelt.

Nur diese beiden großen Gruppen erkennt Hansemann an. Andere bösartige Tumoren, wie z. B. die malignen Mischgeschwülste, die Chorionepitheliome, die papillären Kystomata haben nicht die generelle Bedeutung, sie sind nur von Wichtigkeit für bestimmte Körperregionen. Sie haben also mit den Karzinomen den gleichen Rang, aber nicht das gleiche Ansehen erlangt!

Die Anhänger und Gegner der Hansemann'schen Theorie.

Beneke's Lehre von der Kataplasie der Zelle. Hansemann's Verteidigung. Der Proliferationsreiz. Spude's toxische Theorie. Neuere Theorien von Boveri und Aichel.

Die asymmetrische Karyokinese, die Hansemann zu der Aufstellung seiner Theorie von der Anaplasie der Zellen veranlaßt hatte, wurde in der ersten Zeit, als man auf diesen Befund aufmerksam wurde, auch noch von anderen Forschern ausschließlich in Karzinomen beobachtet, trotzdem

[1]) Verhandl. der Naturforscher. Lübeck 1895.

*) Über die weitere Entwicklung der Lehre vom Nävuskrebs vgl. Bd. II, S. 191 ff. Bei einer Neubearbeitung dieses Bandes werden wir auch die neuesten Forschungen auf diesem Gebiete berücksichtigen.

[2]) Mikroskop. Diagnose der bösartigen Geschwülste, S. 18.

man sich die erdenklichste Mühe gab, auch bei anderen Tumoren derartige Kernteilungsfiguren zu finden.

Klebs[1]) und Alberts[2]) hatten schon, wie wir gesehen haben, vor Hansemann auf diese unregelmäßigen Mitosen bei Karzinomen hingewiesen, die, nach Klebs, auch die Ursache der unregelmäßigen Wucherung bei der Krebsbildung sein sollten.

Nachdem nun Hansemann die Ergebnisse seiner Untersuchungen veröffentlicht hatte, unterzog zunächst Kruse[3]) die Befunde Hansemann's einer Nachprüfung. Kruse bediente sich bei seinen Untersuchungen (4 Lippen = 1 Uterus = 1 Hodenkarzinom, 1 Warze vom Stimmband, 2 Sarkome und 2 Myxome) der Flemming'schen Lösung als Fixationsmittel und als Färbemittel konzentrierte Anilinwasser-Safraninlösung (5—10 Minuten, dann entfärben in Alkohol), eine Färbemethode, die sehr klare Bilder von den Mitosen lieferte.

Dabei macht Kruse darauf aufmerksam, daß man ja nicht zu dünne Schnitte machen müsse, es muß das obere und untere Ende der in Teilung begriffenen Zelle erkennbar sein.

Kruse konnte die Befunde Hansemann's bestätigen, er fand verschiedene Formen von pathologischen Mitosen:

1. Hypochromatische, 2. Kernspindel mit abirrenden Chromosomen, 3. mehrpolige, stark hypochromatische und 4. mehrpolige, hypochromatische Zellen.

Dann aber, ausschließlich in den Karzinompräparaten, asymmetrische Mitosen!

Allerdings will Kruse noch kein abschließendes Urteil in dieser Frage abgeben, da die Bedeutung der asymmetrischen Mitose für die Diagnose des Krebses im Initialstadium ja von so ungeheuer praktischer Wichtigkeit sei, daß erst noch mehr Untersuchungen abgewartet werden müßten, ob diese Form der Mitose sich wirklich nur in Karzinomen vorfindet.

Auch Ribbert[4]) teilt die Ansicht Kruse's und glaubt, daß die asymmetrische Karyokinese ausschließlich in Karzinomen vorzukommen scheine, allerdings kann er sich den Schlußfolgerungen, die Hansemann aus diesem Befunde zieht, nicht anschließen.

Die Analogie mit der Ausstoßung des Richtungskörperchens in der Eizelle, die doch nur eine Hypothese bilde, auf den ganz anders gearteten Prozeß der Karzinomentwicklung zu übertragen, hält Ribbert nicht für richtig. Eine Entdifferenzierung der Epithelzellen kann nicht stattfinden, da dieselben ja auch in den jüngsten Metastasen ihren ursprünglich epithelialen Charakter beibehalten.

Es ist Ribbert noch nicht recht gelungen, eine Grenze zwischen asymmetrischen Mitosen und den pathologischen Kernteilungsfiguren aufzufinden. Es scheint vielmehr, sagt Ribbert, als ob die Asymmetrie und die Versprengung einzelner oder weniger Chromosomen nur verschiedene Grade derselben Abnormität darstellen. Und wenn dort eine Zellenteilung nachfolgen kann, so hat sie bei der verhältnismäßig geringen Abweichung nichts Auffallendes!

[1]) Vgl. S. 467 und: Deutsche Med. Wochenschrift, 1890, Nr. 24.
[2]) Vgl. S. 468.
[3]) Vortrag im Greifswalder med. Verein, 4./7. 1891 (vgl. Deutsche Med. Wochenschrift, 1891, S. 1427).
[4]) Deutsche Med. Wochenschrift, 1891, S. 1182.

Noch viel schärfer aber wandte sich Stroebe[1]) gegen die Behauptung Hansemann's und seiner Anhänger, daß die asymmetrische Karyokinese eine nur bei den Karzinomen anzutreffende Form der Kernteilung wäre. Stroebe glaubte, daß Hansemann infolge Ungleichheit der Präparation nur Kunstprodukte gesehen hätte, auch wäre es unmöglich eine Zählung der Chromatinschleifen vorzunehmen. Stroebe stützt sich in dieser Beziehung auf die Autorität O. Hertwig's[2]).

Stroebe konnte zwar die asymmetrische Karyokinese in allen Karzinomen nachweisen, und zwar die Tonnenform (Tochtersterne in reiner Seitenansicht), er fand sie aber auch bei Sarkomen, Teleangektasien und beim Angioma hypertroph., ferner bei einem Schleimpolyp der Portio und bei vielen Regenerationsvorgängen normaler Gewebe!

Auf Grund dieser Befunde kam Stroebe zu dem Ergebnis, daß die asymmetrische Karyokinese sich überall dort finde, wo mitotische Kernteilungsfiguren in größerer Zahl auftreten.

Stroebe will der asymmetrischen Karyokinese bei Karzinomen nicht jede Wichtigkeit absprechen, aber die Bedeutung, die Hansemann diesem Vorgang für die Krebspathogenese beilegt, kann Stroebe nicht anerkennen.

Dann unterzieht Stroebe noch die Ansicht Hansemann's, der die asymmetrische Karyokinese als Analogon der Ausstoßung des Richtungskörperchens bei Eizellen hinstellte, einer Kritik.

Stroebe bestreitet die Analogie dieser beiden Prozesse; denn bei der Bildung des Richtungskörperchens handelt es sich, nach Hertwig, um eine symmetrische Karyokinese und um gleiche Chromatinverteilung!

Schließlich bekämpft auch Stroebe die Behauptung von Schütz (vgl. S. 465), daß die große Zahl und periphere Lagerung der Mitosen für maligne Tumoren spezifisch wären.

Stroebe fand zahlreiche Mitosen auch in gutartigen Geschwülsten. bei Karzinomen liegen die Mitosen auch nicht peripher, sondern ganz regellos, häufiger fand Stroebe bei Sarkomen eine periphere Lage der Mitosen, so daß dieser Befund eventuell als Unterscheidungsmerkmal zwischen Karzinom und Sarkom dienen kann*).

Die bei den Karzinomzellen auftretende Hyperchromatose führt Stroebe auf die Degeneration des Kerns zurück, es handelt sich um einen Absterbungsprozeß, es sammeln sich Leukozyten an, und die Chromatinkörnchen nehmen lanzettförmige Formen an.

Das Stroma entsteht, nach Stroebe, als Folge einer Fremdkörperwirkung, erzeugt durch die epitheliale Wucherung, eine Ansicht, die schon vor Stroebe auch Lenzinger[3]) ausgesprochen hatte.

[1]) Zur Kenntnis verschiedener zellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten (Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, 1892, Bd. XI, Heft I und Bd. 14, 1893, S. 154).

[2]) Über Ei- und Samenbildung bei den Nematoden. (Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 36, 1890, S. 1.)

*) Nach den Untersuchungen von Fabre-Domergue (l. c. S. 373) sollen die Mitosen des normalen Epithels mit ihrer Achse stets senkrecht zum Bindegewebe stehen, dagegen in Karzinomen in anderer, entgegengesetzter Richtung, wodurch auch eine andere Wachstumsrichtung der Epithelzellen, nämlich in das Bindegewebe hinein bedingt würde, doch konnte Catsaras (Virchow's Archiv, Bd. 204, 1911, S. 105) den Nachweis erbringen, daß die gleichen desorientierten Mitosen auch bei gutartigen Epitheliomen vorkommen.

[3]) Knochenmetastasen bei Krebs. I.-D. Zürich 1886.

Auch andere Forscher bestritten die Richtigkeit der Hansemannschen Theorie.

Nächst Stroebe war es hauptsächlich C. Karg[1]), welcher die meisten Mitosen bei jungen Zellen des Rete Malpighi fand. Die Hansemann'sche Theorie bezeichnete Karg als eine allzu spekulative; denn abgesehen davon, daß auch er, ebenso wie Stroebe, in gutartigen Tumoren asymmetrische Mitosen vorfand, hält er die Analogie der Eizelle mit der Epithelzelle, wie sie in der Hansemann'schen Theorie aufgestellt ist, für eine verfehlte.

Die Eizelle hat, nach Karg, ganz andere biologische Eigenschaften wie die Epithelzelle, und das Richtungskörperchen geht, wie alle Embryologen lehren, aus genau der gleichen Anzahl von Chromatinschleifen hervor. wie der zurückbleibende Eikern.

Karg hält die Asymmetrie bei der Karyokinese für eine Folge der üppigeren Zellteilung, neigt aber auch der Ansicht zu, daß es sich hierbei um ein durch das Mikrotom hervorgerufenes Kunstprodukt handeln könne.

Auch Galeotti[2]) beobachtete asymmetrische Mitosen im Epithel des Salamanders bei Anwendung erhöhter Temperatur. Die Größe des Kerns steht, nach Galeotti, oft in geradem Verhältnis zu seinem Chromatinreichtum. Galeotti sieht in der asymmetrischen Kernteilung die Ursache der Hyper- und Hypochromatose. In hypochromatischen Zellen findet man stets kleine Chromosomen. Bei multipolarer Karyokinese ist stets Hyperchromatose vorhanden, die auf die asymmetrische Teilung zurückzuführen wäre.

Die asymmetrische Teilung wird bedingt durch eine ungleichmäßige Teilung des Zentrosoms. Bei Krebszellen geschieht die Trennung der Schwesterschleifen und ihre Auswanderung nach den Polen nicht für alle gleichmäßig, sondern nach und nach!

Vitalis Müller[3]) fand asymmetrische Mitosen auch in Sarkomen. Müller beschäftigte sich besonders sehr eingehend mit dieser Frage.

Es ist, nach Müller, oft sehr schwer zu unterscheiden, ob man es mit einer unzweifelhaften oder zweifelhaften, asymmetrischen Mitose zu tun hat. Er unterscheidet deshalb asymmetrische Kernteilungsfiguren mit gut ausgesprochener, achromatischer Figur von solchen, deren achromatische Figur undeutlich oder überhaupt nicht zu sehen ist. Diese letztere nannte er „zweifelhafte Asymmetrien", und zweimal hat Müller solche Mitosen in Sarkomen gesehen, die er deshalb als zweifelhafte Asymmetrien bezeichnete, weil die achromatische Figur nicht zu sehen war. Müller hält den Befund von Kernteilungsfiguren mit gut ausgesprochener, achromatischer Figur in einem Karzinom für einen überaus seltenen. In gutartigen Geschwülsten hat Müller keine asymmetrischen Mitosen gesehen! Müller schließt sich vollständig der Ansicht Stroebe's an, daß die asymmetrische Karyokinese für das Karzinom durchaus nichts Eigentümliches habe.

In seiner schon vorhin[4]) erwähnten Monographie verteidigt nun Hansemann zunächst seine Theorie von der asymmetrischen Karyokinese gegenüber Stroebe und Müller.

---

[1]) Über das Carcinom (Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892).
[2]) Ziegler's Beiträge, 1893, Bd. 14, S. 249, Heft 2 und Bd. 20/1896, S. 192.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 130/1892, S. 512.
[4]) l. c. S. 470.

Die Stroebe'schen Untersuchungen hält Hansemann nicht für zuverlässig genug; denn Hansemann glaubt, daß Stroebe vielfach Kunstprodukte für asymmetrische Figuren gehalten habe[1]) und die Müller'schen Befunde fertigte er einfach damit ab, daß Müller selbst die asymmetrischen Figuren in Sarkomen für zweifelhafte gehalten hätte.

Allerdings hatte nun Müller unter zweifelhaften Asymmetrien, wie wir vorhin auseinandergesetzt haben, etwas anderes verstanden, so daß Hansemann durch mißverständliche Auffassung der Müller'schen Worte sich die Verteidigung seiner Theorie allzu leicht machte.

Alle Gegner bekämpften nun auch, wie Hansemann hervorhebt, die Analogie mit der Ausstoßung des ersten Richtungskörperchens im Ei, wodurch es seine somatischen Eigenschaften ausstieße und dadurch erst zur frei beweglichen Eizelle werde. Da nun Weismann selbst diese Theorie aufgegeben hätte, während sie Hansemann wieder aufgenommen habe, so spräche schon diese Tatsache gegen Hansemann.

Allein, Hansemann hält diese Hypothese in bezug auf seine Theorie nur für nebensächlicher Natur. Nur in betreff der Schütz'schen Befunde[2]) von der peripheren Lage der Mitosen in Karzinomen stimmt Hansemann seinen Gegnern bei, da auch er die Mitosen nicht nur in den untersten Zellschichten, sondern ganz regellos verteilt vorgefunden hatte.

Stroebe[3]) jedoch hielt gegenüber Hansemann seine Befunde aufrecht, daß asymmetrische Karyokinese überall dort stattfindet, wo eine lebhafte Gewebsneubildung vor sich geht.

In dem Korneaepithel des Kaninchens hatte Stroebe durch Zerkratzen mit einer Nadelspitze eine lebhafte, regenerative Zellwucherung hervorgerufen. Am 5.—6. Tage nach der Verletzung tötete er die Tiere und untersuchte den Epithelsaum auf asymmetrische Kernteilungsfiguren, wobei er unzweifelhaft derartige Teilungsfiguren nachweisen konnte.

Stroebe fand in G. Jürgens einen warmen Verteidiger.

In seiner schon oben[4]) angeführten Dissertation (aus dem Berliner Pathologischen Institut) verteidigt er Stroebe gegen die Hansemannschen Angriffe mit folgenden Worten[5]):

„Wer die Stroebe'sche Arbeit[6]) nachgelesen hat, wird leicht einsehen, daß die Hansemann'schen Bemühungen, Stroebe Kunstprodukte nachzuweisen, und damit die Stroebe'schen Befunde als unzuverlässig hinzustellen, völlig fehlgeschlagen sind. Zur Vermeidung von Täuschungen hat Stroebe seinen Untersuchungen viel strengere Grenzen gezogen als Hansemann. Ein Vergleich der Untersuchungsmethoden beider Forscher spricht vielmehr dafür, daß Kunstprodukte in den Stroebe'schen Präparaten mit viel geringerer Wahrscheinlichkeit zu finden sind als in den Hansemann'schen. . . ."

Die Stroebe'schen Befunde, sagt Jürgens, bleiben also zu Recht bestehen, und Stroebe ist ohne Zweifel berechtigt, dafür den Anspruch richtiger und beweiskräftiger Beobachtungen zu erheben.

Jürgens stellte nun in dieser Angelegenheit selbst Untersuchungen

[1]) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 129, S. 346.
[2]) l. c. S. 465. p. 34.
[3]) Ziegler's Beitr., Bd. 14. 1893.
[4]) l. c. S. 466.
[5]) S. 10ff.
[6]) Ziegler's Beitr., Bd. XI.

an menschlichem Material an, und zwar an 8 Karzinomen, 1 Myxosarkom, 2 Myomen, 1 Warze, 1 Mischgeschwulst der Parotis, an tuberkulösen Lymphdrüsen usw., und zwar untersuchte Jürgens die Präparate lebenswarm in konzentrierter, wässriger Sublimatlösung, fixiert nach der Hansemann'schen Methode. Die Schnitte waren meist 10—15 μ dick, einige aber dünner, als Färbemittel wandte Jürgens die Hämatoxylin-Eosin-Doppelfärbung an.

Um sich vor Täuschungen zu schützen, hat sich Jürgens bei jeder Figur davon überzeugt, ob sie etwa mit dem Mikrotommesser in Berührung gekommen wäre; er zog deshalb nur solche Figuren zu seinen Untersuchungen heran, über, oder unter denen sich noch Zellen befanden.

Um auch der Forderung Stroebe's zu genügen, daß beide Sterne dem beobachtenden Auge in möglichst gleichmäßiger Weise ihre Seitenansicht zeigen, hat Jürgens nur solche Mitosen im Diasterstadium in Betracht gezogen, deren Teilungsachse nahezu senkrecht zur optischen Achse des Mikroskops verlief.

Bei diesen sorgfältig vorbereiteten Untersuchungen konnte nun Jürgens in allen Karzinompräparaten asymmetrische Kernteilungsfiguren, hyperchromatische Mitosen und Zellen mit versprengten Chromosomen auffinden. Diese asymmetrischen Figuren waren um so häufiger anzutreffen, je größer der absolute Gehalt an Mitosen in der Geschwulst war.

Und dieses Resultat ergab sich auch bei den Untersuchungen von nicht karzinomatösem Material.

Auch die Menge der Mitosen ist durchaus nicht charakteristisch für die Malignität einer Geschwulst, wie Schütz behauptet hat (vgl. S. 465); denn bei einer gutartigen Warze z. B. fand Jürgens sehr zahlreiche Mitosen vor.

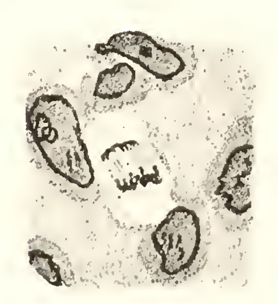


Fig. 13.
Asymmetrische Kernteilungsfiguren aus einer Warze.



Fig. 14.
Mitose mit versprengten Chromosomen.

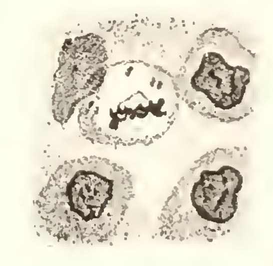


Fig. 15.
Mitose mit versprengten atrophischen Chromosomen aus einem Sarkom.

Aus Jürgens: Über das Vorkommen von atypischen Mitosen. I.-D. Berlin 1895.

Jürgens kommt also zu der Schlußfolgerung, daß asymmetrische Karyokinese, oder richtiger gesagt, Bilder dieses Vorgangs sich überall dort finden, wo mitotische Kernteilungsfiguren in größerer Anzahl auftreten.

„Der Typus", sagt Jürgens, „der überhaupt maßgebend ist für die Entwicklung und Bildung im Körper, ist auch maßgebend für die Entwicklung und Bildung der Geschwülste. Einen anderen, einen neuen, unabhängigen Typus gibt es nirgends."

Da nun Hansemann auf Grund seiner Behauptung, daß die asymmetrische Karyokinese nur in Karzinomen vorkomme, seine Theorie

aufbaut, so fällt mit dem Grundpfeiler auch die ganze Theorie in sich zusammen.

Allein, auch Jürgens will diesen abnormen Mitosenformen nicht jede Bedeutung absprechen, sie können sowohl theoretisch wie praktisch noch eine wichtige Zukunft haben, aber zurzeit sind die Tatsachen noch zu wenig geklärt, um daraufhin eine Theorie aufzubauen.

Auch späterhin wurde die Ansicht von dem ausschließlichen Vorkommen von asymmetrischen Mitosen in Karzinomen lebhaft bekämpft. Krompecher[1]) hielt die asymmetrischen Mitosen Hansemann's, besonders die der Zwei- und Mehrteilung, für künstliche Schnittprodukte der Anaplase, und Karl Ritter[2]) schließt sich dieser Ansicht an, zumal Hansemann nur dickere Schnitte untersucht hätte; hierbei können bei Schrägschnitten sehr leicht solche asymmetrische Figuren vorkommen, während Stroebe, Karg u. a. nur feinere Schnitte untersucht hätten.

Die französischen Autoren, wie z. B. Fabre-Domergue[3]), vertraten ebenfalls die Ansicht, daß die Karyokinese der Tumorzellen sich von denen der gesunden Gewebe gar nicht unterscheide.

Bisher hatten die Autoren nur das ausschließliche Vorkommen von asymmetrischen Karyokinesen in Karzinomen bekämpft. Ribbert[4]) jedoch unterzieht auch noch die Lehre Hansemann's von der Anaplasie der Zellen einer scharfen Kritik.

Hansemann hatte für die Anaplasie der Zellen folgende Erklärung gegeben: „Die Zellen haben an Differenzierung verloren und an selbständiger Existenzfähigkeit zugenommen", demnach, sagt er aber später, „nehme ich eine Artveränderung der Zellen in den malignen Geschwülsten an, eine echte Metaplasie und keine Variation, natürlich nicht in dem Sinne, daß eine andere, bisher bekannte Zellart entstände, sondern daß eine neue Art entsteht, die bisher in dieser Weise im Körper nicht vorhanden war."

Nach Ribbert glaubte also Hansemann, daß es sich nicht um eine einfache Differenzierung, sondern um eine neue Art von Zellen handle.

Aber, nach Ribbert, ist dies ohne Analogie und mit den Vererbungsgesetzen völlig unvereinbar! Neue Elemente, für die es keine Vorbilder gibt, können im Individualleben nicht entstehen.

Ribbert faßt die Anaplasie als eine Reduktion der in der Norm vorherrschenden Eigenschaften der Zelle auf. Es handelt sich also, nach Ribbert, nicht um eine Anaplasie, im Sinne Hansemann's, sondern nur um eine Entdifferenzierung der Zellen! Entsprechend seiner Theorie, hält Ribbert die Zellveränderungen für einen Vorgang sekundärer Natur, entstanden unter den veränderten Wachstumsbedingungen!

Ein fernerer Einwand, der gegen die Lehre von der Anaplasie der Krebszellen, besonders von M. B. Schmidt[5]) erhoben wurde, waren die Beobachtungen, daß die Krebszelle in den Metastasen oft ihre volle Funktion beibehalte! Besonders charakteristisch war in dieser Beziehung die Beobachtung von v. Eiselsberg[6]), wo die nach Exstirpation der

[1]) Zentr.-Bl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., 26. 4. 1894 und: Die mehrfache indirekte Kernteilung, Wiesbaden 1895.

[2]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 60, 1901.

[3]) l. c. S. 373. Vgl. auch S. 479 (Fußnote).

[4]) Bibliotheca medica. Stuttgart 1897. C. Heft 9.

[5]) Virchow's Archiv, Bd. 149. 1897, S. 43.

[6]) Langenbeck's Archiv. Bd. 18, 1894. S. 489. Vgl. auch S. 118.

Schilddrüse entstandene Kachexie durch Entwicklung von Metastasen wieder zurückging. Diese Fälle von Erhaltung der Sekretion bei Krebsmetastasen hält Schmidt für einen Beweis dafür, daß die Anaplasie der Zelle auch nur eine äußerst geringe sein kann.

Hansemann hatte eine bestimmte, differenzierte Funktion der Tumorzellen, wenn auch nur in einschränkender Weise, zugegeben.

Man hatte bisher in der Physiologie unter „anaplastische[1]) Substanzen" solche Stoffe verstanden, welche aus der Nahrung hervorgegangen, im Stoffwechsel histogenetisch zur Neubildung aller Gewebe verwendet werden.

Haeckel[2]) hatte im Jahre 1866 mit Anaplase das erste Lebensalter, die Zeit von der Entstehung bis zur Reife bezeichnet, während das Alter, die Zeit der Rückbildung, von ihm Kataplase genannt wurde.

Auf Grund dieser physiologisch feststehenden Tatsachen glaubte Rudolf Beneke die Hansemann'sche Theorie von der Anaplasie der Zellen bekämpfen zu müssen. Nach Beneke[3]) war es bis zum Jahre 1891 nicht möglich, eine normale Zelle von einer kranken zu unterscheiden. Beneke glaubte zuerst, daß vielleicht die Zahl und Anordnung der Altmann'schen Granula ein differential wichtiges Moment bilden.

Dann aber hielt er die Kerntätigkeit für das Wichtigste bei den Tumorzellen; durch Untersuchung dieses Prozesses wären vielleicht wichtige Ergebnisse zu ermitteln.

Auch die Entzündungszellen funktionieren, nach Beneke, im gleichen Sinne wie die normalen Gewebe, die Epithelien sezernieren, die Fibroplasten organisieren sich. Aber die Gallerte, die eine Tumorzelle sezerniert, ist in keiner Weise identisch mit der physiologischen Schleimsekretion. Die Geschwulstzelle steht außerhalb des funktionellen Zusammenwirkens der Organe, sie besitzt nicht die Fähigkeit, in den Gesamthaushalt des Organismus zweckentsprechend einzugreifen.

Beneke bezeichnete die Geschwulsterkrankung der Zelle als Blastomatose und verstand darunter eine Art von Degeneration, eine Herabminderung der Zellindividualität, gewissermaßen ein haltloses Weiterrollen auf dem Wege der Prosoplasie (dem physiologischen Ablauf der Differenzierungsstadien). Bei jeder Zellteilung besteht, nach Beneke[4]), vorübergehend ein embryonales Stadium. Es existieren Mutterzellen, deren ungleiche Tochterzellen wiederum Mutterzellen und funktionelle Zellen, also eine Art bisexuelle Teilung repräsentieren.

In diesen physiologisch regeneratorischen Mutterzellen, die immer neu geschaffen werden, ist, nach Beneke, das Grundmaterial für die späteren Geschwülste zu suchen. Geschwulstbildung würde mit dem Augenblick der ersten Schwankung ihrer Zellkräfte im Sinne der Blastomatose einsetzen.

Die Geschwulsterkrankung ist also, nach Beneke, ein Ausdruck der Differenzen zwischen den Geschwulstzellen, den blastomatösen Elementen und den physiologischen Zellen, indem dieselbe eine Steigerung der Wachstumsenergie einerseits, eine Einbuße der funktionellen Fähigkeit der

[1]) ἀνά (empor), πλαστικός (zum Formen geeignet).

[2]) Vgl. Eulenburg's Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. I, S. 558.

[3]) Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in die Niere nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie (Ziegler's Beiträge, 1891, Bd. 9, S. 440). Vgl. auch S. 313.

[4]) Vgl. Schmidt's Jahrb., 1902, Bd. 273, S. 227.

betreffenden Zelle andererseits, in der Art bedeutet, daß der Grad dieser beiden Veränderungen mit dem Grade der Malignität parallel geht.

Es ist also bei der Geschwulsterkrankung eine Verschiebung der der Zelle innewohnenden Hauptenergien zugunsten der Wachstumskraft und zuungunsten der Funktionskraft eingetreten!

Und nur diese Steigerung der Wachstumsenergie, bei gleichzeitiger, entsprechender Abnahme der spezifischen Funktionskräfte ist, nach Beneke[1]), die einzig nachweisbare Differenz zwischen der normalen und der Geschwulstzelle. Die Geschwulstzelle ist also eine erkrankte Zelle (Blastomatose), verliert diese noch mehr ihre einseitige Funktionsfähigkeit, dann handelt es sich um einen Niedergang der Zelle, um eine Kataplasie! Diese Theorie beseitigt auch, nach Beneke, die Hypothese von dem jahrzehntelangen Ruhen embryonaler Keime!

Auf Grund dieser Betrachtungen wendet sich nun Beneke gegen Hansemann's Theorie. Die mitotischen Anomalien hält er nicht für einen primären Vorgang, sondern für einen sekundären, als eine Folge primärer Störungen der Zellenkräfte.

In der Entwicklungsreihe der Zellgenerationen gibt es, nach Beneke, kein „Zurück"! Auch bei der lebhaftesten Wucherung gibt es keine Anaplasie, keine Wiederherstellung früherer Entwicklungszustände aus vorgeschritteneren durch pathologische Mitosen!

Es handelt sich also bei der Karzinomzelle nicht um eine Anaplasie, sondern um eine Kataplasie!

Die Beneke'sche Lehre von der Kataplasie der Zelle fand viele Anhänger.

L. Burckhardt[2]) vertrat dieselbe Anschauung, im Gegensatz zu Hansemann. Die Zelle verliert, nach Burckhardt, dauernd integrierende Bestandteile, z. B. die Altmann'schen Granula[3]), kehrt also nicht auf eine frühere Stufe zurück, sondern entfernt sich im Gegenteil von ihr. Burckhardt akzeptiert deshalb die Bezeichnung Kataplasie, die Beneke vorgeschlagen hatte.

Auch O. Israel[4]) bekämpfte die Hansemann'sche Theorie und stellte sich auf den Standpunkt Beneke's, indem er die Kataplasie als „phylogenetischen Transformismus" bezeichnete.

Hansemann hatte, nach Israel, die Anaplasie nicht nur als einen morphologischen Begriff angesehen, sondern ihr auch eine physiologische Bedeutung zugesprochen. Das ist jedoch, nach Israel, unrichtig, da beide Faktoren einander koordiniert seien.

Nach Israel ist die gesteigerte Fortpflanzungsfähigkeit der Deckzellen das Wesentlichste bei der krebsigen Neubildung. Die Zelle muß deshalb gut ernährt werden.

Die Veränderung der Gestalt der Zelle ist, nach Israel, ein sekundärer Vorgang!

Ebenso bekämpften auch Lubarsch und Wilms[5]) die Anschauungen Hansemann's und stellten sich auf die Seite Beneke's.

[1]) Ein Fall von Osteoid-Chondrosarkom der Harnblase mit Bemerkungen über Metaplasie (Virchow's Archiv, 1900, Bd. 161, S. 70ff. und Bd. 163, S. 174).

[2]) Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 65, S. 135ff.

[3]) Vgl. S. 461.

[4]) Berliner klin. Wochenschr. vom 28. März 1900 und Virchow's Archiv, 1902, Bd. 167, S. 533.

[5]) Die Mischgeschwülste. Berlin und Leipzig 1902. Heft III.

In jüngster Zeit erklärte auch Bernhard Fischer-Wasels[1]) die Geschwulstzelle als eine in ihrem Wesen abgeartete, kataplastische Zelle, die sich durch eine Änderung ihrer spezifischen Metastruktur, ihrer Kernsubstanz von den Körperzellen unterscheidet.

Es liegt eine Art von Mutation der Kernsubstanz der Zelle vor, und die Entwicklung dieser Zellart ist immer an einen Differenzierungsakt geknüpft.

Auf alle die Angriffe verteidigte sich nun Hansemann, besonders in seiner Monographie: Über die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste (S. 97, 187, 191 usw.).

Die Behauptung, daß asymmetrische Mitosen ausschließlich in Karzinomen vorkommen, konnte Hansemann nach den unzweifelhaften Befunden solcher Mitosen auch in gutartigen Geschwülsten nunmehr in ihrem ganzen Umfange nicht mehr aufrecht erhalten.

„In bezug auf diese Bedeutung pathologischer Formen der Mitose", sagt Hansemann (s. 97), „bin ich sehr häufig mißverstanden worden. Es beruht das, wie ich gern zugebe, z. T. aber darauf, daß man diesen biologisch interessanten Untersuchungen für die Diagnose der malignen Tumoren einen Wert beilegen wollte, den ich selbst niemals darin gesucht habe."

Hansemann gibt zu, daß sich derartige Mitosen wohl gelegentlich auch in gutartigen Geschwülsten vorfinden, ihre Häufung jedoch wäre stets suspekt für die Malignität eines Tumors.

Doch beharrt Hansemann auf seinem Standpunkte, daß jede Gewebsart ihre spezifische Zellteilung besitzt.

Wenn Hansemann auch der asymmetrischen Mitose schließlich nicht eine spezifische Bedeutung für das Karzinom zuschreibt, so hält er doch an der Anaplasie der Zellen für die Krebsbildung fest.

„Es ist der Begriff der Anaplasie", sagt Hansemann (S. 187), „wie ich ihn entwickelt habe, sehr häufig mißverstanden worden, und ich habe wiederholt gegen solche irrtümlichen Deutungen remonstrieren müssen."

Besonders wendet sich Hansemann gegen Beneke. Nach Hansemann's Ansicht schließt eine einmal entstandene Anaplasie eine spätere Prosoplasie, d. h. eine aufs neue beginnende Differenzierung in den Geschwülsten aus. Beneke hätte ihn mißverstanden, wenn er behauptet, daß die Hansemann'sche Erklärung der Anaplasie eine aufs neue einsetzende Differenzierung bedinge. Hansemann meinte, seine Gegner, Beneke, Lubarsch und Wilms deuteten so lange an dem Begriff der Anaplasie herum, bis er unrichtig geworden wäre, und wiesen dann diese Unrichtigkeit zurück.

Israel's Einwände gegen die Anaplasie, die nur auf Abneigung gegen jede Theorie beruhten, wären ganz hinfällig. Wenn Israel glaubte, eine Erklärung der Geschwülste geben zu können, ohne theoretische Betrachtungen, so wäre er im Irrtum gewesen; denn es stellte sich heraus, daß er da mit seinen Betrachtungen aufhörte, wo die Theorie anfängt.

Hansemann glaubte, daß man durch die Einführung des Begriffes der „Anaplasie" einen tieferen Einblick in den Begriff der Malignität gewonnen hätte. Etwas anderes hätte er mit diesem Worte nicht bezweckt. Es wäre damit ein Ausdruck gegeben für die Art der Veränderung, die die Zellen eingehen müssen, um maligne Eigenschaften zu besitzen. Sie müssen

[1]) Deutsche med. Wochenschrift, 1928, Nr. 28.

weniger differenziert sein und eine größere selbständige Existenzfähigkeit haben als normale Zellen.

Solche Veränderungen der Zellen kommen, nach Hansemann, in malignen Geschwülsten unzweifelhaft vor, nur über das „Wie" waren die Ansichten geteilt.

„Ich will gern zugeben", sagt Hansemann (S. 188), „daß die asymmetrische Mitose damit nichts zu tun hat, obwohl ich davon noch nicht überzeugt bin. Aber, selbst wenn dieser überhaupt eine biologische Bedeutung gar nicht zukomme, so würde doch der Begriff der Anaplasie bestehen bleiben: denn derselbe ist von der Art des Zustandekommens der Veränderungen ganz unabhängig!"

Mit der asymmetrischen Mitose fällt noch lange nicht auch die Anaplasie der Zellen.

Hansemann betont wiederholt, daß alle seine Widersacher hauptsächlich in dem Irrtum sich befänden, daß er die Anaplasie der Zelle für die Ätiologie des Krebses verantwortlich mache. Das wäre durchaus nicht der Fall. Anaplastische Zellen können z. B. jahrelang liegen bleiben, ohne eine Krebsbildung hervorzurufen.

Der Wucherungsreiz geschieht unabhängig von der Anaplasie.

Absichtlich hat Hansemann niemals erörtert, worin eigentlich dieser Wucherungsreiz bestände, er wollte in dieser Beziehung anderen Theorien weiten Spielraum lassen.

Aber Hansemann bestreitet, im Gegensatze zu Ribbert, daß durch einen Wucherungsreiz allein, aus dem normalen Gewebe ein maligner Tumor entstehen könne.

Es gehören stets zwei Faktoren dazu: Der Wucherungsreiz und die anaplastische Veränderung!

Den Wucherungsreiz glaubte Spude[1]) durch seine „toxische Theorie" erklären zu können. Bei zwei Karzinomen im ersten Stadium fand er neben hyalinen Umwandlungen des Bindegewebes und Gefäßanomalien vakuoläre und andere Degenerationen des Epithels, außerdem beobachtete er das Hineinwachsen einzelner Epithelien in das Bindegewebe. Spude glaubt, daß diese Veränderungen durch Gifte hervorgerufen werden, die aus den Blutgefäßen austreten und das Epithel und das Bindegewebe schädigen. Die regressiv umgewandelten Epithelien sollen dann die Fähigkeit besitzen, in das Bindegewebe hineinzuwuchern.

Aber irgendeinen exakten Beweis für seine Theorie erbrachte Spude nicht (vgl. über die Reiztheorien, Bd. II, S. 30ff.).

Eine der Hansemann'schen ähnliche Theorie stellte Hauser[2]) auf. Aber Hauser verwahrt sich gegen Ribbert's Behauptung, daß er sich der Hansemann'schen Theorie angeschlossen hätte[3]). Hauser behauptet, ganz unabhängig von Hansemann, diese Theorie aufgestellt zu haben, da sein Manuskript in demselben Jahre vollendet gewesen sei, als Hansemann's Arbeit erschien.

Auch Hauser sieht in den beiden Faktoren, in der Anaplasie der Zellen und in dem Wucherungsreiz die eigentliche Ätiologie des Krebses. Aber, obwohl Hauser 40 Seiten dem Begriff „Wucherungsreiz" widmet,

[1]) Die Ursache des Krebses und die Geschwülste im allgemeinen. Berlin 1901. 91 S. mit 2 Tafeln. (Vgl. auch Lubarsch: Enzyklopäd. Jahrb., N. F., IV, S. 290.)

[2]) In seiner Monopgraphie über den Zylinderkrebs, 1890.

[3]) Vgl. Hauser's Sammelreferat (1891—98) im Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, Bd. 9, 1898, S. 240 (Fußnote).

weiß weder er, noch andere Autoren, wodurch dieser Reiz eigentlich bedingt wird[1]).

Hansemann's Theorie schien dann in der Folgezeit wenig Beachtung mehr gefunden zu haben, bis in der neueren Zeit wieder Otto Aichel[2]) eine ungleiche Verteilung der Chromosomen als die Ursache der Proliferation der Krebszellen erklärte.

Schon im Jahre 1902 hatte Th. Boveri[3]) Versuche über die Entwicklung doppeltbefruchteter Seeigeleier angestellt und die Vermutung ausgesprochen, daß maligne Tumoren die Folge eines gewissen abnormen Chromosomenbestandes sein könnten, wie er unter Umständen durch mehrpolige Mitosen entstehen kann.

Auch Aichel's Theorie beruhte auf Erfahrungen an den Eiern niederer Tiere, (Seeigel), bei denen die beobachtete Zellverschmelzung, insbesondere die disperme Befruchtung, zur Bildung der sog. Stereoblastula führt, d. h. einer Blastula, bei der eine übermäßige Wucherung von Zellen stattfindet, die aus dem Verbande ausscheiden und in dem Hohlraum der Blastula weiter wuchern.

Diese Proliferationserscheinungen werden, wie schon vorhin erwähnt wurde, von Aichel zurückgeführt auf eine quantitativ und qualitativ ungleiche Verteilung der Chromosomen auf die dadurch untereinander verschiedenen Tochterzellen.

Aichel stellt diesen Prozeß in Analogie mit der Verschmelzung ungleicher Zellen oder Kerne unseres Körpers, dann entstehen ähnliche Wucherungen wie in der Blastula, beim Karzinom, wenn z. B. Epithelzellen mit Leukozyten miteinander verschmelzen*).

Abgesehen davon, daß zwischen Ei und Sperma ganz andere Beziehungen vorliegen, als zwischen einer Epithelzelle und einem Leukozyten, hebt Th. Boveri[4]) mit Recht hervor, daß Aichel zwei Theorien miteinander kombiniert hat.

Daß, nach Boveri, pluripolare Mitosen zur Entstehung von Geschwülsten führen können, ist eine schon von ihm selbst aufgestellte Hypothese. Aichel hat diese Theorie von der Entstehung der Geschwülste mit der Verschmelzung einer Gewebszelle mit einem Leukozyten kombiniert, dadurch wurde der Theorie Boveri's eine ganz andere Bedeutung zugeschrieben.

Boveri stellte eine der Hansemann'schen Theorie sehr ähnliche auf. Allein, es bestehen zwischen den Vorstellungen Hansemann's und denen Boveri's doch, sowohl in der Auffassung wie in der Begründung, so große Unterschiede, daß, nach Boveri, seine Theorie vielleicht geeignet sein könnte, das zu ergänzen, was an Hansemann's Theorie vermißt worden ist.

Nach der Anschauung Boveri's ist die Zelle des malignen Tumors eine in bestimmter Hinsicht defekte Zelle; sie hat die Eigenschaften der normalen Zelle verloren, hat ihre normale Reaktiosfähigkeit zum übrigen Körper eingebüßt, wird aus ihrer altruistischen Verfassung wieder in eine egoistische zurückversetzt und wird daurch zu einer schrankenlosen Vermehrung befähigt.

Der Tumor entwickelt sich, nach Boveri, aus einer einzigen Zelle — ist also unizellulären Ursprungs**) —, aus einer Urzelle, die infolge eines abnormen Vorgangs einen bestimmten, unrichtig kombinierten Chromosomenbestand besitzt.

Das eigentliche Wachstum der Geschwulst kann nur durch reguläre, **zweipolige** Mitosen vor sich gehen. Die aus einer Geschwulstzelle durch eine **mehrpolige** Mitose entstandenen Zellen sind in den weitaus meisten Fällen keine Geschwulstzellen mehr.

Die atypische Mitose, die im gesunden Gewebe zu der verderblichen Abnormität führen kann, ist in der bereits bestehenden Geschwulst eher als ein Heilfaktor anzusehen.

[1]) Vgl. auch S. 328 (Boll's Theorie der Reize!).

[2]) Über Zellverschmelzungen mit qualitativ abnormer Chromosomenverteilung als Ursachen der Geschwulstbildung. Leipzig 1911, 115 S. Mit einem Vorwort von W. Roux.

[3]) Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. Würzburg 1902 und: Verhandl. der phys. med. Gesellschaft zu Würzburg. N. F., Bd. 35.

*) Über diese sog. Befruchtungstheorien s. Näheres im Bd. II, S. 37ff.

[4]) l. c. S. 466.

**) Vgl. auch Bd. III$_2$, S. 351. Über die weitere Entwicklung der Lehre von der Eigentümlichkeit der Krebszelle vgl. Bd. II, S. 7ff. Auch die Mutationstheorie von K. H. Bauer (Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Übergang von Körperzellen in Geschwulstzellen durch Genänderung. Berlin 1928, 72 S. mit 1 Abb.) werden wir bei einer Neubearbeitung berücksichtigen.

Wenn mehrpolige Mitosen in einem Tumor zur Regel würden, dann wäre es, nach Boveri, denkbar, daß die Geschwulst allmählich in sich selbst zugrunde geht, und daß, falls die Zerfallsprodukte rasch genug weggeschafft werden können, Gesundung eintritt.

Radioaktive Strahlen und Röntgenstrahlen haben die Fähigkeit abnorme Mitosen hervorzurufen.

Über den Einfluß der Boveri'schen Theorie auf die Therapie verweisen wir auf unsere Ausführungen im Bd. III_2, S. 351ff.

Auch gegen diese Theorie wandten sich besonders Lubarsch und J. Orth[1], da auch bei regeneratorischen Neubildungen asymmetrische Teilungen sich häufig vorfinden. Der Chromosomenmangel kann wohl, aber muß nicht zur Krebsbildung führen.

Wir stehen wieder dicht vor der Enthüllung des eigentlichen Krebsproblems, und wiederum versagt hier die Wissenschaft, wiederum stehen die gelehrten Forscher vor einem unlösbaren Rätsel! Alle neueren Errungenschaften der pathologischen Anatomie, der Entwicklungsgeschichte, der histologischen Technik haben uns ein gutes Stück vorwärts geführt — doch, sobald man sich an die Erforschung der eigentlichen Krebsätiologie heranwagte: Woher kommt der Wucherungsreiz? — wandelte man auf schwindelnder Höhe dicht an einem Abgrunde — die Bergspitze selbst erreichte man nicht!

Die Metaplasie und die Alloplasie der Zellen.

Beweise für Metaplasie verwandter Zellarten durch chronische Reize. Die Gegner der Lehre von der Metaplasie. Die Cohnheim'sche Theorie und die Metaplasie. Metaplasie vorgetäuscht durch Überwucherung. Bedingte Anhänger der Metaplasie. Lubarsch's Lehre von der Alloplasie. Kann aus Bindegwebe sich Epithel bilden? Metaplasie und Einteilungsprinzip. Die neueren Untersuchungen über die Stellung des Adenoms in der Onkologie. Die „Schlummerzellentheorie" und ihre Beziehung zur Krebspathologie. Anhänger und Gegner der Schlummerzellentheorie. Metaplasie und Metastase! Die neueren Forschungen über die Verbreitungswege maligner Geschwülste. Retrograde Strömung. Unter welchen Bedingungen entwickeln sich Metastasen?

Die Krebszelle ist also eine biologisch und morphologisch veränderte Epithelzelle — darüber waren sich die Autoren einig —, nur in bezug auf den Namen dieser Veränderung, ob anaplastisch oder kataplastisch, waren die Meinungen geteilt!

Durch diese Erörterungen wurde jedoch wiederum der alte Streit erneuert, ob eine Metaplasie der Zellen, d. h. die Umwandlung einer wohldifferenzierten Zellstruktur in eine anders geartete, ebenfalls gut differenzierte, möglich wäre.

Eine der wichtigsten Lehren Virchow's war die von der Metaplasie der Zellen, unter welchem Prozeß er, wie wir gesehen haben[2], die Persistenz der Zellen, bei Veränderung des Gewebscharakters, verstand.

Diese Virchow'sche Theorie wurde bis dahin wenig beachtet, die Thiersch-Waldeyer'sche Hypothese hatte das Feld behauptet.

Wir haben dann gesehen, wie Virchow, auf Grund der Lehre von der Metaplasie der Zellen, die Cohnheim'sche Theorie bekämpfte[3], und wie er besonders die Metastasenbildung durch Metaplasie der Zellen zu erklären versuchte.

[1]) Verhandl. des Vereins für innere Medizin Berlin am 27. Mai 1918 (Ref. in Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 16/1919, S. 384ff.).

[2]) Vgl. S. 284, 368.

[3]) Vgl. S. 368.

Noch im Jahre 1891 blieb Virchow[1]) auf seinem alten Standpunkte stehen; denn es gäbe nur sehr wenig primäre Krebse des Mediastinums, ferner bilde der Bronchialdrüsenkrebs sehr gern Kankroide mit echtem Plattenepithel, und sowohl das Epithel der Mundhöhle als auch das der Vaginalschleimhaut kann epidermoidisieren, wenn es längere Zeit der Luft ausgesetzt ist.

Und in der Tat fehlte es nicht an Beobachtungen von Krebstumoren, bei denen es sich anscheinend um solch eine Metaplasie handelte.

Schon Friedländer[2]) vertrat diese Ansicht bei Beschreibung eines Kankroids der Lungenkaverne.

Sodann veröffentlichte F. Siegert[3]) eine Arbeit über „Primären Lungenkrebs", bei dem er den Nachweis geführt zu haben glaubte, daß sich bei der Krebsbildung das Alveolarepithel in Zylinderepithel umgewandelt hätte!

Bei einer 53jährigen Frau beobachtete Siegert ein von den entarteten Alveolarepithelien ausgehendes Plattenepithelkarzinom und bei einem Hunde einen von den feineren Bronchien ausgehenden Krebstumor. In beiden Fällen hatte eine Metaplasie der Alveolarepithelien zu kubischen Zellen stattgefunden, wie bei embryonalen, oder chronisch entzündeten Lungen. Die Lymphbahnen, sowohl die oberflächlichen, wie die tiefen, kommunizierten miteinander und waren mit Krebsmassen gefüllt. Das Endothel der Lymphbahnen war nicht beteiligt. Plattenepithelkrebse, die von den Alveolen ausgehen, sind nur äußerst selten beobachtet worden[4]).

Man war bis dahin der Meinung, daß der Lungenkrebs stets ein Zylinderkrebs wäre (Ebstein[5])), indem man als den Ausgangspunkt, entweder die Bronchialschleimhaut, oder die Bronchialdrüsen annahm.

Aber schon Ehrich[6]) hatte die Unrichtigkeit dieser Ansicht nachgewiesen, da fast ebenso oft Plattenepithelkrebse beobachtet worden wären*).

Es kann also nur eine Metaplasie der Zellen stattgefunden haben, und man hatte ja auch die Beobachtung gemacht, daß infolge von chronischen Reizen, z. B. durch den Kanülendruck, in der Trachea eine Metaplasie des Epithels stattfindet[7]). Auch bei tuberkulösen Prozessen entsteht, wie zuerst Griffini[8]) nachgewiesen hat, an Stelle des Flimmerepithels in der Bronchialschleimhaut Plattenepithel!

Ebenso kann sich bei chronischen Katarrhen der Nase das flimmernde Zylinderepithel in Plattenepithel umwandeln, aus dem sich dann ein Karzinom entwickeln kann[9]).

[1]) Vgl. Berliner klinische Wochenschrift, 1891, Nr. 50 und Virchow's Archiv, Bd. 111, 1888.

[2]) Fortschritte der Medizin, 1885.

[3]) Virchow's Archiv, Bd. 134, 1883, S. 287. Vgl. auch Kaminski: Primäres Lungencarcinom mit verhornten Plattenepithelien. I.-D. Greifswald 1898.

[4]) Cfr. Grünwald: Münchener med. Wochenschr., 1889, 32 und Fuchs: I.-D. Leipzig 1890.

[5]) Deutsche med. Wochenschr., 1890, 42.

[6]) Über das primäre Bronchial- und Lungencarcinom. I.-D. Marburg 1891.

*) Vgl. weitere Einzelheiten im Bd. II, S. 824ff.

[7]) Vgl. auch F. Reiche: Zentr.-Blatt für allgemeine Pathologie, 1893, S. 1 (vgl. auch Bd. II, S. 823).

[8]) Arch. per le science med., 1884, vol. VIII, Nr. 1.

[9]) Vgl. Kurt Wolff: Fortschritte der Medizin, Bd. 13, 1895, Nr. 18/19. Schuchardt: Volkmann's Samml. klin. Vorträge, 1889. Büngner: Berliner klin. Wochenschr., 1889. Vgl. auch: Ein Beitrag zur Frage der Epithel-Metaplasie von Ed. Deetz (Virchow's Archiv, Bd. 161, S. 381, mit vielen Literaturangaben).

Magenepithel in der Speiseröhre, die geschichtetes Pflasterepithel besitzt, fand Hildebrand[1]), der gleichfalls diesen Vorgang auf eine Metaplasie zurückführte, und eine Metaplasie im Flimmerepithel bei Leberkrebs beschrieb Sokoloff[2]).

Die Umwandlung von Zylinderepithel in Plattenepithel hatte man schon an normalen Schleimhäuten, z. B. an der Portio, durch chemische Einwirkungen (z. B. durch Holzessig!) beobachtet, bei Krebsbildung jedoch noch nicht. v. Limbeck[3]) sah aber an der Portio zu gleicher Zeit einen Zylinder- und einen Plattenepithelkrebs mit Übergangszellen. Entweder handelte es sich nun in diesem Falle um zwei differente Krebse, oder um eine Metaplasie. Limbeck neigt sich der letzteren Ansicht zu.

Besonders aber wurde diese Metaplasie von Zylinderepithel in Plattenepithel bei Karzinomen der Gallenblase von Ohloff[4]), Nehrkorn[5]) und Weber[6]) verteidigt.

Ohloff fand bei einem Gallenkrebs Epithelien, sowohl von zylindrischer Form als auch solche, die dem Plattenepithel der Haut ähnlich sahen. Auch in der normalen Schleimhaut waren schon verschiedene Epithelarten vorhanden. Alle diese Forscher glaubten, daß es sich um eine Metaplasie des Zylinderepithels in Plattenepithel handelte, als Folge einer durch Gallensteine hervorgerufenen, chronischen Reizung.

Eine experimentelle Epithelmetaplasie erzeugte Fütterer[7]), indem er kleine Stückchen aus der Mukosa des Kaninchenmagens exzidierte. Nach der Heilung konstatierte Fütterer in fünf Fällen folgenden Befund: Es war eine Wucherung der Mukosa nach unten mit einer Vorstülpung, aber ohne Durchbrechung der darunter liegenden Schichten eingetreten. Es fanden sich Inseln von geschichtetem Pflasterepithel, ähnlich dem der Epidermis, im Zusammenhang mit der Mukosa und Übergänge zu den zylindrischen Mukosazellen zeigend.

Auch Unna[8]) erkennt eine Metaplasie der Epithelzellen beim Hautkrebs, und zwar bei dem sog. alveolären Krebse der Haut an. Bei dieser Krebsform findet man abgeschlossene Alveolen mit Epithelnestern in der Peripherie des Krebsherdes, die in eine förmliche Aussaat einzeln liegender, versprengter Epithelien übergehen.

Die Epithelien lösen sich, nach Unna, los und dringen aktiv in das Bindegewebe ein. Die Epithelfaserung und Stachelung der Zellen gehen vollständig verloren, und so entsteht, nach Unna, eine Metaplasie des Epithels im geschlossenen Epithelverband!

Man nahm ferner an, daß eine solche Metaplasie von Epithelzellen nicht nur durch chronische, mechanische Reize, sondern auch durch Parasiten hervorgerufen werden könne, wie z. B. bei dem Molluscum contagiosum[9]), das, nach Fenwick[10]), eine reine Epidermiserkrankung darstelle, die gegen die Kutis durch eine feine Membran abgegrenzt wird.

[1]) Münchener med. Wochenschr., 1898, 33.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 162, Heft 1.
[3]) Prager med. Wochenschr., 1886, 25.
[4]) Über Epithelmetaplasie und Krebsbildung. I.-D. Greifswald 1891.
[5]) Virchow's Archiv, Bd. 151, Heft 3.
[6]) I.-D. Würzburg 1891.
[7]) Journ. of Americ. med. Assoc., 1901, Nr. 16.
[8]) Hautkrankheiten. Ergänzungsband zu Orth's Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie, 1894.
[9]) Vgl. S. 271.
[10]) Edinburger Journ. Juli 1899.

Die Epithelzellen werden durch die Parasiten in runde Formen ohne Chromatin umgeändert.

Nun fehlte es aber auch nicht an Autoren, die entschieden bestritten, daß eine solche Zellumwandlung möglich wäre.

Schon Bard war, wie wir gesehen haben (vgl. S. 424), als Gegner der Lehre von der Metaplasie der Zellen aufgetreten.

Die Tatsache, daß das Epithel oft seinen Charakter verändere, ließ sich nicht bestreiten. Nur glaubte man dies nicht auf eine Metaplasie zurückführen zu müssen, sondern deutete diesen Vorgang im Cohnheim'schen Sinne als eine aus der Embryonalzeit herrührende Keimversprengung.

In diesem Sinne äußerte sich z. B. Paeßler[1], der einen primären Plattenepithel- und drei primäre Zylinderepithelkrebse der Lunge beobachtete.

An der Grenze der krebsigen Wucherung fand Paeßler eine starke Drüsenwucherung der Bronchialschleimhaut, die in keinem Zusammenhang mit der krebsigen Wucherung stand.

Paeßler läßt es unentschieden, ob das Karzinom seinen Ausgang von dem Deckepithel oder den Schleimdrüsen nahm. Ob ein vom Alveolarepithel ausgehender Lungenkrebs vorkommt, ist, nach Paeßler, nicht einwandfrei bewiesen (vgl. jedoch S. 490: vgl. auch Bd. II, S. 822ff.).

Den Plattenepithelkrebs führt Paeßler im Sinne Cohnheim's auf einen Keim mit nicht epidermoidalem Charakter zurück.

Auch P. Ernst[2], der einen verhornenden Plattenepithelkrebs des Bronchus beobachtete, erklärt dieses Vorkommen mehr im Sinne einer Keimversprengung als Metaplasie.

Den Nachweis der Verhornung konnte Ernst durch die Färbemethode nach Gram, Altmann, Weigert, Tänzer (Orzein) und van Gieson erbringen. Orzein ergab eine deutliche Färbung der Epithelkittlinie!

Noch eine andere Erklärung für die Erscheinungen der Metaplasie gab Paul Eichholz[3].

Nach diesem Autor kann die Epidermis funktionell wohl die Schleimhaut ersetzen, aber das Epithel ändert sich nicht. Die Veränderung des Epithels ist, nach Eichholz, nur eine scheinbare, in der Regel handelt es sich um eine Überwucherung des Standepithels durch das andrängende Epithel.

Die Ernst'sche Hornreaktion hält Eichholz nicht für ganz einwandfrei, da Eichholz diese Reaktion auch bei hornähnlichen Substanzen gefunden hat.

Eine Metaplasie von Zylinderepithel ist, nach Eichholz, fast unmöglich, eine Verhornung desselben ist nie beobachtet worden, erst muß dasselbe in geschichtetes Plattenepithel umgewandelt werden, ehe es epidermoisiert!

Nur durch Hinüberwuchern des Plattenepithels kommt eine Änderung des Epithels zustande. Man kann diesen Vorgang sehr gut z. B. bei der

[1]) Primärer Lungenkrebs (Virchow's Archiv, Bd. 145, 1896, S. 191, gute Literaturzusammenstellung!).

[2]) Verhornender Plattenepithelkrebs des Bronchus. Metaplasie oder Aberration? (Beitr. zur pathol. Anatomie und allg. Pathologie, 1896, Bd. 20, S. 155) und: Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. 47.

[3]) Experimentelle Untersuchungen über Epithelmetaplasie (Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 65, 1902, S. 959). Von der Königsberger med. Fakultät preisgekrönte Schrift!

Paukenhöhle beobachten, die mit Zylinderepithel ausgekleidet ist. Ist die Schleimhaut zerstört, dann wuchert die Epidermis vom äußeren Gehörgang hinein (Habermann[1]), Bezold[2]) u. a.).

Auch der Plattenepithelkrebs des Mastdarms ist ein gutes Beispiel für diese Anschauung. Auch hier handelt es sich, nach Bohm[3]), nur um eine Überwucherung der Mastdarmschleimhaut mit Plattenepithel von der Epidermis des Afters; denn überall, wo Platten- und Zylinderepithel aneinander stießen, waren die Zellformen streng getrennt, nirgends war auch nur eine Spur irgendwelcher Übergangsformen zu beobachten.

Das Vorkommen von verhorntem Plattenepithelkrebs in der Trachea führt Eichholz auch auf solch einen Vorgang zurück.

Eichholz untersuchte nun auch daraufhin genauer die bisher mitgeteilten Befunde von Epithelmetaplasie.

Man hatte, außer den schon oben erwähnten Befunden von Metaplasie, z. B. auch bei der endometrisch veränderten Uterusschleimhaut, oft Plattenepithel gefunden (A. Zeller)[4]), und dieses Vorkommnis als eine Metaplasie der Zellen aufgefaßt.

Aber, nach Eichholz, ist diese Deutung nicht richtig. In der Regel war bei diesen Prozessen eine Ausschabung vorangegangen, und dadurch sei der Boden für ein Hineinwuchern des Plattenepithels geschaffen worden.

Eichholz beruft sich auf den zuerst von O. v. Büngner[5]) aufgestellten Satz: Daß denjenigen Schleimhäuten, welche eine derartige Metaplasie erfahren haben, die Fähigkeit zur Epithelproliferation mit Verhornung der Oberfläche in noch weit höherem Maße inne wohnt, als den ursprünglich Plattenepithel tragenden Schleimhäuten.

Das Plattenepithelkarzinom des Uterus bildet sich, nach Eichholz, nur infolge einer Degeneration des vorher in den Uterus hineingewanderten Vaginalepithels! Und Plattenepithel in der Zervix ist von N. Flaischlen[6]) und C. Gebhard[7]) sicher nachgewiesen worden.

Auch die Befunde von Zylinderepithel bei Erosionen der Portio, das nach Abstoßung des Plattenepithels als unterste Schicht hervortrat (Veit-Ruge[8])), führte Eichholz auf hinübergewuchertes Zervixepithel zurück.

Entwicklungsgeschichtlich verhält sich das Epithel des Kehlkopfs, Ösophagus und der Vagina, nach Eichholz, nun folgendermaßen:

Nach den Untersuchungen von Kanthack und P. Heymann[9]) reicht bei einem Fötus von vier Monaten das geschichtete Flimmerepithel weit über den Kehlkopf hinaus, aber entwicklungsgeschichtlich wuchert das Plattenepithel vom Munde her in den Kehlkopf, der sich aus zwei Teilen zusammensetzt, dem Trachealrohr, das Flimmerepithel besitzt, und dem Zungengrund mit Pflasterepithel (Ganghofner[10])).

Den Nachweis, daß der Ösophagus und die Vagina bei Embryonen (von 18—32 Wochen) zuerst mit geschichtetem Flimmerepithel ausgekleidet

[1]) Archiv für Ohrenheilkunde, Bd. 27.
[2]) Zeitschrift für Ohrenheilkunde, Bd. 20.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 140.
[4]) Zeitschr. für Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 11, 1885, S. 56.
[5]) Über verhornte Nasenpolypen: Langenbeck's Archiv, Bd. 39, 1889, S. 299.
[6]) Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 32, 1895, S. 317.
[7]) ibidem, Bd. 21, 1892, S. 1.
[8]) Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 2.
[9]) Virchow's Archiv, Bd. 118 und Bd. 120, S. 273.
[10]) ibidem.

sind, hat E. Neumann[1]) erbracht. Nach der Geburt jedoch verdrängt das Plattenepithel das isolierte Flimmerepithel (Eberth[2])).

Also auch bei diesen physiologischen Vorgängen handelt es sich um keine Metaplasie, nach Eichholz.

Die Bildung des Vaginallumens, sowie die des mehrschichtigen Plattenepithelkrebses geht, nach Ruge, von unten nach oben, also auch hier findet ein äußeres Hinüberwachsen des Plattenepithels von den äußeren Genitalien aus statt.

Beim Hämatokolpus und bei den Erosionen der Neugeborenen findet sich Zylinderepithel, weil das Plattenepithel nicht eindringen kann.

Das Magen- und Darmzylinderepithel wird, nach Eichholz, nie durch Plattenepithel ersetzt, höchst wahrscheinlich wegen der spezifischen Sekretion der Zellen.

Die Befunde von Plattenepithelkarzinomen auf Zylinderepithel lassen sich, nach Eichholz, nur durch die Cohnheim'sche Theorie erklären.

Auch die vorhin erwähnten Befunde von Plattenepithelkrebs der unteren Luftwege müssen, nach Eichholz, auf versprengte Keime zurückgeführt werden; denn die Bifurkation entspricht dem Punkte, von dem aus die Scheidung des Respirations- und Digestationstraktus vor sich geht. Es bleiben oft epidermoidale, fötale Inseln zurück! (Vgl. auch S. 340.)

Die Autoren, die sich für die Metaplasie ausgesprochen haben, wären nach Eichholz, oft Täuschungen ausgesetzt gewesen; denn das Epithel fehle post mortem oft infolge von Mazerationsprozessen überhaupt, und nur etwas Zylinderepithel bleibt übrig[3]).

Auch Erich Meyer[4]) vertrat den Standpunkt von Eichholz, daß es sich bei den scheinbaren Metaplasien nur um eine Überwucherung des Plattenepithels handelt. Meyer fand bei einem Plattenepithelkrebs des Uterus in den Epithelperlen zentrale Lumina, die nach seiner Ansicht als Innenräume von Drüsen aufzufassen wären, mit Schleimmassen und auskleidenden Zylinderepithelien. Die Neubildung ging von den Drüsen der Zervix aus, und das Plattenepithel überwucherte die Drüsen.

Nach Meyer ist eine Metaplasie von Drüsen- in Plattenepithel bisher nicht nachgewiesen worden. Tritt eine gesteigerte Funktion ein, dann ändert die Drüse ihr Aussehen, je höher differenziert eine Zelle ist, desto geringer ist, nach Meyer, ihre Regenerationsfähigkeit und ihre Metaplasie.

Nicht ganz ablehnend zur Frage von der Metaplasie verhielt sich Ribbert[5]). Die Umwandlung einer Zellenart in eine andere hält dieser Autor bei dem ausgewachsenen Organismus für sehr fraglich. Allerdings gibt er die Möglichkeit zu, daß unter nahe verwandten Zellen eine solche Umwandlung vorkommen könne[6]) (z. B. Zylinder- in Plattenepithel). Unter pathologischen Verhältnissen kann das Epithel wieder auf den embryonalen Standpunkt zurückkehren und damit die Fähigkeit gewinnen, sich zu vermehren!

Ribbert verstand unter Metaplasie die Eigenschaft voll differenzierter Zellen, unter Verlust ihrer morphologischen Qualitäten solche zu gewinnen,

[1]) Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. 12.
[2]) Fortschritte der Medizin, 1897.
[3]) Vgl. auch Janowski: Ziegler's Beitr., Bd. 10.
[4]) Über scheinbare metaplastische Veränderungen von Epithelien der Uterusdrusen; Virchow's Archiv, Bd. 166, 1901, S. 276.
[5]) Vgl. l. c. S. 293.
[6]) Vgl. auch Allg. Pathologie, S. 305. Vgl. auch Bd. II, S. 891ff

die für gewöhnlich nur in anderen Zellen zur Ausbildung gelangt wären. Nicht zu trennen von der Metaplasie ist, nach Ribbert, die Rückbildung, die darin besteht, daß Zellen an Spezifizität verlieren, ohne neue Qualitäten zu gewinnen, wodurch sie nun einfacheren Bau erlangen und auf eine frühere Entwicklungsstufe zurückkehren.

Bei dem Päßler'schen Fall von Lungenkarzinom ist es, nach Ribbert, noch nicht nachgewiesen, daß das Karzinom vom Alveolarepithel seinen Ausgang nahm.

Auch Wilms[1]) ist nur ein bedingter Anhänger der Lehre von der Metaplasie. In Mischgeschwülsten bestreitet Wilms das Vorkommen einer Metaplasie der Gewebe. Die in den Mischgeschwülsten vorhandenen Gewebe und Organanlagen entstehen durch eine Differenzierung aus einem embryonalen Gewebe, dessen Entwicklung mit dem fertigen Gewebe der Organe nichts zu tun hat.

Nach Wilms entstehen bekanntlich die Mischgeschwülste durch das gleichzeitige Nebeneinanderstehen eines Ektoderm- und Mesenchymkeimes!

Aber es gibt nach Wilms:

1. Eine Reihe von Geweben, die unter gewissen, uns zum größten Teil unbekannten Bedingungen ineinander übergehen können.
2. können nur bestimmte Gewebe in gewisse andere übergehen, während zwischen anderen überhaupt keine derartigen verwandtschaftlichen Beziehungen bestehen, daß sie sich ineinander umwandeln. Sicher beobachtet ist, nach Wilms, daß Zylinderepithelien in Plattenepithelien übergehen können. Das Zylinderepithel stammt entwicklungsgeschichtlich vom Ektoderm.

Wenn man bei Transplantationen die Epidermis so weit entfernt, daß nur noch die Ausführungsgänge der Drüsen vorhanden sind, so bilden die Epithelien der Ausführungsgänge Plattenepithel und Epidermis. Von den Talgdrüsen und Schweißdrüsenstückchen, die mit verpflanzt werden, wachsen Drüsenzellen aus. Dagegen bildet die übertragene, eigentliche Epidermis an ihrem Orte keine Drüsen wieder. Bei Katarrhen und Entzündungen kann oft das Zylinderepithel durch Plattenepithel ersetzt werden.

Auch in rein entodermalen Regionen, wo kein Hinüberwachsen von Plattenepithel möglich ist, kann infolge von Entzündung das Epithel metaplasieren. Das gibt Wilms zu. Es gibt also, nach Wilms, Metaplasien bei Zellen, welche vom Ektoderm abstammen, und bei solchen vom Entoderm, ferner Metaplasien von Zylinderepithel in Plattenepithel am Ureter und Nierenbecken (Wolff'scher Gang) und am Uterusepithel (Müller'scher Gang).

Zwischen Bindegswebe, Fett-, Knorpel- und Knochengewebe kennt man allerdings die verschiedensten, metaplastischen Vorgänge (z. B. Reitknochen aus Bindegewebe!).

Die histologische Akkommodation (Virchow) kann also zwischen mannigfachen Geweben, auch solchen, die entwicklungsgeschichtlich nicht nahe verwandt sind, auftreten. Aber gewisse Zellformen des Organismus gehen nie ineinander über, z. B. bildet eine Granulationsfläche niemals Epidermis. Mesenchymzellen wandeln sich nie in Platten-

[1]) Mischgewülste, S. 261.

oder Zylinderepithel um. Aus Knorpel entsteht nie Epithel, ebensowenig aus Bindegewebe, eine Ansicht, die auch Ribbert vertrat!

Nach Wilms ist der Übergang einer Epithelart in eine andere beim Tumor nicht nachgewiesen.

Wenn Epidermis an Orten vorkommt, wo es normalerweise sonst nicht vorhanden ist, so ist dies dadurch zu erklären, daß der primäre Mutterkeim der Geschwulst vermöge seiner Abstammung die Fähigkeit hatte, Epidermis zu bilden. Es handelt sich also um keine Metaplasie.

Ebenso wie Ribbert, beschränkt auch R. Beneke[1]) die Virchow'sche Metaplasie hauptsächlich auf die engverwandte Gruppe der Stützgewebe. Nach Beneke verändert sich hauptsächlich die Interzellularsubstanz. Alle Zellen der Stützsubstanz haben die Neigung, Verbände zu bilden und auf mechanische Reize durch Produktion entsprechend widerstandsfähiger Substanzen zu reagieren. Man muß, nach Beneke, von der Metaplasie die Gewebsverdrängung trennen.

Selbst Hansemann, der hervorragende Schüler Virchow's, konnte in bezug auf die Lehre von der Metaplasie seinem Lehrer nicht ganz beistimmen, teilweise sogar sah er sich genötigt, die Lehre von der Metaplasie, wie sie Virchow aufstellte, zu bekämpfen.

Hansemann[2]) glaubte, daß durch falsche Deutung der sog. Übergangsbilder die Lehre von der Metaplasie sich entwickelt hätte. Hansemann hielt, wie wir gesehen haben[3]), die Anaplasie der Zellen für eine Artveränderung der Zellen — für eine echte Metaplasie —, natürlich, wie er weiter sagt: „Nicht in dem Sinne, daß eine andere bisher bekannte Zellart entstände, sondern daß eine neue Art entsteht, die bisher in dieser Weise im Körper nicht vorhanden war."

Was man im allgemeinen aber unter Metaplasie im Virchow'schen Sinne versteht, beruht hauptsächlich auf dem Studium der sog. Übergangsbilder. Hierbei hat man nun, nach Hansemann, zwei Dinge durcheinander geworfen:

1. Eine Zellart kann sich in eine andere verwandeln,
2. eine Zellart kann sich veränderten Verhältnissen anpassen und dadurch verändert werden!

Dieser Zustand wurde von Virchow[4]) als eigentliche Metaplasie und histologische Akkommodation bezeichnet.

In den älteren Arbeiten hatte Virchow unter Metaplasie die Veränderung der Zellen im Sinne Nr. 1 gedeutet, in den späteren Veröffentlichungen aber im Sinne von Nr. 2[5]).

Nach Hansemann[6]) haben die Übergangsbilder der ruhenden Zellen, die durch äußerliche, lokale Verhältnisse, durch momentane Veränderungen der Ernährung, durch Reize irgendwelcher Art beeinflußt sein können, nach dem Befunde der Spezifizität der Mitose nichts Beweisendes mehr und dürfen für den Vorgang einer echten Metaplasie nicht herangezogen werden.

Hansemann teilt Bard's[7]) Standpunkt: Omnis cellula e cellula ejusdem generis!

[1]) Virchow's Archiv, 1900, Bd. 161, S. 70ff.
[2]) Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen.
[3]) Vgl. S. 471.
[4]) Journ. of Pathol. and Bacteriol. May 1892, S. 637.
[5]) Vgl. auch Posner; Virchow's Archiv, Bd. 118, S. 391 und Moran: Des Transformations épithéliales. Thèse de Paris 1889.
[6]) Studien über Spezifizität usw., S. 37.
[7]) Vgl. S. 129.

Hansemann erkennt nur eine histologische Akkommodation an. Die Umwandlung von Flimmerepithel in Plattenepithel stellt eine solche histologische Akkommodation vor — deshalb ist aber dieses Plattenepithel noch nicht identisch mit dem der Epidermis.

Es gibt auch verschiedene Arten von Bindegewebe. Das Schleimgewebe des Fötus verwandelt sich in Fettgewebe, das des Glaskörpers aber nicht. Das Bindegewebe der Kutis ist auch von dem des Ovariums verschieden, ebenso zeigen auch die Mitosen Unterschiede. Nach Hansemann ist sogar das Bindegewebe jedes Organs ein spezifisches, und zwar auf Grund der Mitosenformen!

Späterhin[1]) bezeichnete Hansemann die histologische Akkommodation als Variation der Zelle. Diese entsteht dadurch, daß Zellen in andere Lebensbedingungen versetzt werden und dadurch ihre Form verändern. Treten die ursprünglichen, physiologischen Lebensbedingungen wieder ein, so kehren auch die Zellen zu ihrer ursprünglichen Form zurück.

Hansemann führt als Beispiel die Entzündung von fibrillärem Bindegewebe an. wobei die Fibrillen verschwinden, die Zellen protoplasmareicher werden — das Bindegewebe wird also zellig! Die Zellen können sich teilen, sie können sich von ihrer Umgebung loslösen und sogar aktive Bewegungen ausführen. Verschwindet die Entzündung oder der Wucherungsreiz, so werden die Zellen wieder seßhaft, verbinden sich untereinander durch Fortsätze, werden protoplasmaärmer, es entstehen wieder Fibrillen, und schließlich wird die alte Form des Bindegewebes wieder hergestellt.

Etwas Ähnliches sieht man, nach Hansemann, auch bei der Umwandlung von Flimmer- oder Zylinderepithel in Plattenepithel (z. B. bei Ozäna, chronischen Katarrhen der Bronchien, Gallenblase usw.). Man sagt dann, die Schleimhaut wird epidermoidal!

So kann z. B. auch Bindegewebe sich in Fettgewebe umwandeln, oder die Zwischensubstanz kann verkalken, und es entsteht eine Art von Knochen!

Aber alle diese Prozesse sind, nach Hansemann, nur Variationen der Gewebe und nicht Bildung eines Gewebes aus einem solchen ganz anderer Art!

Auch G. Klein[2]) hat sich bei seinen Untersuchungen über die Wandlungsfähigkeit des Uterusepithels im Sinne Hansemann's ausgesprochen. Hingegen bestreitet Hansemann ganz entschieden, daß eine Metaplasie der Zellen im älteren Sinne vorkomme, d. h., daß eine ausgewachsene, wohl differenzierte Zelle sich in eine andere wohl differenzierte umwandeln könne. Wie wir gesehen haben, erkennt Hansemann nur bei den Zellen der malignen Tumoren eine Metaplasie an, die aber in ganz anderem Sinne zu deuten wäre, und die er als Anaplasie bezeichnete.

Späterhin widmete der Frage von der Metaplasie der Zellen seine ganz besondere Aufmerksamkeit Lubarsch[3]). Virchow's Zellularpathologie, meinte Lubarsch, hat allen Stürmen (Entzündungslehre — Bakteriologie) standgehalten, und seine Lehre von der Metaplasie hält Lubarsch für eine der wichtigsten aus dem ganzen Gebiete der Pathologie.

[1]) Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste, S. 26.

[2]) Münchener med. Wochenschr., 1897, Nr. 23.

[3]) Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre (Arbeiten aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des hygienischen Instituts zu Posen). Festschrift zu Virchow's 80. Geburtstage. Wiesbaden 1901. S. 205 u. S. 231. Vgl. auch: Beiträge zur Metaplasiefrage von Curt Pollack. ibidem, S. 154—180.

Virchow hatte bekanntlich unter „Metaplasie“ die Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters verstanden.

Ribbert glaubte, daß von der Metaplasie die Rückbildung der Zellen nicht zu trennen wäre (vgl. S. 495). Lubarsch aber rechnete diese Rückbildung zu den atrophischen Prozessen, und, was Hansemann als histologische Akkommodation, oder Zell- oder Gewebsvariation bezeichnet. d. h. eine Anpassung der Zellen an veränderte Raumverhältnisse, bei denen das besondere Zellgefüge lange erhalten bleiben kann, nennt Lubarsch

Pseudometaplasie.

Von dieser Pseudometaplasie muß man nun, nach Lubarsch, die Kataplasie Beneke's trennen (nicht Anaplasie Hansemann's), die einen Vorgang ausdrückt, der zum Untergang und nicht zum Neubau von Zellen und Geweben führt.

Lubarsch nennt die Metaplasie mit allen ihren Vorgängen

Alloplasie!

Lubarsch teilt die Alloplasie in folgende Gruppen ein:

1. Formveränderungen der Zelle (Pseudometaplasie).

Hierher gehört Ribbert's Rückbildung, Hansemann's histologische Akkommodation und Variation. Auch die Angaben über die Beteiligung der Muskel-, Knorpel- und Lymphdrüsenzellen an dem Aufbau des Karzinoms gehören zu dieser Gruppe, da nur auf die Form, aber nicht auf die Struktur geachtet wurde.

2. Metaplasie oder Umdifferenzierung, d. h. Umwandlung, oder Ersatz von spezifischen Zell- oder Gewebsstrukturen durch andersartige, ebenfalls bestimmt differenzierte, von gleichartigen Geweben gebildete Strukturen.

Nicht alte, sondern erst in der Ausbildung begriffene sich neu bildende — also noch nicht voll differenzierte Zellen — nehmen die neue Zellstruktur an.

3. Die Entdifferenzierung, d. h. Umwandlung scharf differenzierter Zellen in undifferenzierte.

Bei diesem Prozesse sind nun verschiedene Vorgänge zu unterscheiden:

a) Vorübergehende, physiologische Entdifferenzierung im Verlaufe der indirekten Zellteilung, wobei die typische Struktur vorübergehend aufgelöst wird.

b) Die pathologische Entdifferenzierung, die stets zum Untergang der Zellen durch Degeneration oder Atrophie führt. Hierzu rechnet Lubarsch die Kataplasie Beneke's resp. Anaplasie Hansemann's.

Folgende Fragen stellt nun Lubarsch auf:

1. Inwieweit ist überhaupt eine Metaplasie bisher nachgewiesen?
2. Innerhalb welcher Grenzen, und unter welchen Bedingungen kann Metaplasie eintreten?

Lubarsch unterscheidet noch eine regressive Metaplasie, wobei z. B. das Fettgewebe des Knochenmarks in ein gallertiges Gewebe umgewandelt wird, wie es bei der Kachexie der Fall ist. Das Fett wird aufgezehrt, und die Zellen kehren wieder in den Zustand zurück, in dem sie sich befanden, bevor das Fett sich in ihnen niederschlug, d. h. in schleimiges Bindegewebe*).

*) Vgl. auch Karl Plenge: Knochenmarksveränderung bei Krebskranken (Umwandlung von Fettmasse in Zellmark), Virchow's Archiv, Bd. 264/1927, S. 45. (In den Metastasen Zylinderepithel.)

Am wichtigsten ist nun die Epithelmetaplasie. Die Umwandlung von Zylinder- in geschichtetes, verhornendes Plattenepithel hat Lubarsch bei Karzinomen 12mal beobachtet, sonst allerdings nur einmal bei einem Falle von Cholezystitis infolge von Gallensteinen!

Um versprengte Keime kann es sich, nach Lubarsch, hierbei nicht handeln, da entwicklungsgeschichtlich kein Plattenepithel in der Nähe wäre.

Die Umwandlung von geschichtetem oder einfachem Plattenepithel in hohes Zylinderepithel ist, nach Lubarsch, bei entzündlichen Prozessen der serösen Häute häufig beobachtet worden!

Lubarsch verteidigt auch das Vorkommen von Metaplasien des Bindegewebes!

Die Umwandlung von Bindegewebe in Fett- und Schleimgewebe ist, nach Lubarsch, sicher bewiesen.

Aber die Umwandlung einer Epithel- in eine Bindegewebszelle war bisher fast von allen Autoren bestritten worden, und doch ist es, nach Lubarsch, zweifellos, daß die Epithelien der serösen Häute und der Blutgefäße echtes, fibrilläres Bindegewebe produzieren können, aber gerade deshalb wurden diese Epithelien nicht als echte anerkannt.

Die Umwandlung von Endothelien in Knorpelzellen, wie sie Beneke[1]) beobachtet haben will, ist, nach Lubarsch, schwer zu beurteilen.

Die Umdifferenzierung von ento- und ektodermalen Epithelien ist, nach Lubarsch, bisher nicht sicher erwiesen, und Kromayer's[2]) Untersuchungen an den Nävis konnte er nicht bestätigen.

In Hautkarzinomen können die Epithelien, nach Lubarsch, zu langausgezogenen, bindegewebsähnlichen Zellen werden; aber hierbei handelt es sich nur um eine Pseudometaplasie, biologisch (d. h. daß sie kollagene oder elastische Zwischensubstanz produzieren) werden sie nicht zu Bindegewebszellen!

Die Frage nun, ob auch aus Bindegewebszellen Epithelien sich bilden können — eine Frage, die gerade für die Krebspathologie von der größten Bedeutung war, und an deren Lösung fast alle hervorragenden Krebsforscher sich beteiligten, schien, wie wir gesehen haben, endgültig zugunsten der Thiersch-Waldeyer'schen Theorie entschieden gewesen zu sein.

Trotzdem konnte sich Virchow, wie wir wiederholt erwähnt haben (vgl. S. 281, 388, 490 usw.), niemals mit dieser Theorie befreunden, und mit seiner Anschauung stand er auch jetzt noch nicht vereinzelt da.

Wie wir gesehen haben, verteidigten noch in neuerer Zeit Cornil und Ranvier, Chambard (vgl. S. 285), Creighton (S. 287), Gussenbauer u. a. die Theorie, daß Krebszellen aus Bindegewebszellen sich entwickeln können, und M. Schüller[3]) will sogar experimentell die alte Virchow'sche Lehre wieder stützen, indem er behauptet, daß der von ihm gefundene Parasit auf die präexistierenden, kernhaltigen Gewebselemente spezifisch einwirkt und sie zu massenhaften Zellteilungen und Zellneubildungen veranlaßt. Durch Injektion derartiger Parasitenkulturen will Schüller sogar direkt Epithelperlen aus dem Bindegewebe erzeugt haben.

[1]) Drasche's Bibliothek der med. Wissenschaften, 1900 (Artikel Chondrom).

[2]) Arch. f. Entwicklungsmechanik, Bd. 8, 1899.

[3]) Die Parasiten im Krebs und Sarkom des Menschen. Jena 1901. (Wir kommen noch späterhin auf diese Arbeit zurück.)

Auch Lubarsch verteidigte die alte Virchow'sche Hypothese, indem er in einem Falle beobachtet haben wollte, daß die Osteoblasten, die weder Knochen noch Bindegewebe bildeten, sich in Epithelzellen umwandelten!

Gegen diese wieder aufgestellte, alte Virchow'sche Lehre erhob sich von neuem eine heftige Opposition.

Wie wir gesehen haben, war einer der eifrigsten Verfechter der Epitheltheorie, G. Hauser (S. 387), ferner Ribbert, Petersen (S. 389), J. Marshall[1]), Sandu-Milesco[2]) u. a.

In seiner Monographie[3]) hatte Hauser den Beweis erbracht, daß die Magenkrebse immer vom Epithel ausgehen und auch in ihren letzten Ausläufern immer mit den ersterkrankten Stellen zusammenhängen, indem die Krebszapfen sich in Form eines vielgestaltigen Netzes von dort aus im Gewebe vorschieben. Dann aber konnte Hauser auch feststellen, daß die Karyokinesen in überwiegend großer Zahl in den epithelialen Gebilden vorhanden waren und nur sehr wenig im Bindegewebe. Wenn der Krebs sich aus den Bindegewebszellen entwickeln würde, dann müßten diese eine viel reichlichere Zahl von Mitosen aufweisen.

Hauser bestreitet entschieden, daß eine Bindegewebszelle in eine Epithelzelle sich umwandeln kann, sobald erst einmal eine Gewebsdifferenzierung eingetreten ist. Auch den Übergang von Endothelien in Krebszellen konnte Hauser nicht beobachten.

Jedenfalls darf man heute wohl als eine feststehende Tatsache annehmen, daß aus Bindegewebszellen sich niemals Epithelzellen bilden können, und daß die Beobachtungen der Forscher, die trotzdem eine solche Metaplasie behaupten, auf falscher Deutung der beobachteten Bilder beruhen.

Die zweite Frage, die sich an die Lehre von der Metaplasie knüpfte, war die, innerhalb welcher Grenzen eine solche zu beobachten ist.

Daß Metaplasien vorkommen, ist durch einwandfreie Beobachtungen ja sichergestellt. Aber die meisten Forscher, die solch eine Metaplasie anerkannten, glaubten diese auf engbegrenzte Zellarten beschränken zu müssen.

Marchand[4]) z. B. behauptete, daß die metaplastischen Vorgänge sich innerhalb der drei Keimblätter halten.

Doch bestreitet Lubarsch die Richtigkeit dieser Ansicht; denn es wäre ja auch beobachtet worden, daß das entodermale Gallenblasenepithel sich in ektodermale Epidermis umwandeln könne!

Nach Lubarsch lassen sich die Grenzen, innerhalb welcher metaplastische Vorgänge vorkommen können, überhaupt nicht a priori feststellen. Auch postembryonal können z. B. von den Gallengangsepithelien Leberzellen, von Ependymzellen Gliazellen gebildet werden.

„Wo Übergänge von einer Gewebsgruppe zu einer fremden stattfinden", sagt Lubarsch, „z. B. von Bindegewebe zu Epithel, scheinen nicht ganz spezielle Strukturen und Leistungen der neuen Gewebsart erreicht zu werden, sondern nur die allgemeinen Charaktere zur Ausbildung zu gelangen."

Sehr wichtig ist auch die Metaplasiefrage, wie wir schon gesehen haben, für die Cohnheim'sche Theorie.

[1]) The Morton lecture on Cancer. Lancet 21./11. 1889 und 22./8. 1891.

[2]) Beitrag zur Geschichte des Krebses und dessen Komplikationen. I.-D. München 1887.

[3]) Das Zylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890.

[4]) Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellsch. Jahrg. II. München 1899.

Daß Dermoide, Adenomyome, hypernephroide Tumoren aus embryonalen Störungen hervorgehen können, gibt Lubarsch zu, aber zweifelhaft ist diese Hypothese schon für die von Cohnheim selbst angeführten, knorpelhaltigen Tumoren der Speicheldrüse und für viele andere Tumoren (Enchondrome der Knochen, myxomatöse Neubildungen usw.!). Hier spielen, nach Lubarsch, schon metaplastische Vorgänge eine Rolle!

Man muß hierbei stets erst diesen Prozeß ausschließen, ehe man von einer Gewebsverlagerung reden kann!*)

Die Lehre von der Metaplasie der Zellen hatte auch wieder den Streit nach dem besten Einteilungsprinzip der Geschwülste hervorgerufen.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung bei den einzelnen Zeitperioden auch das jedesmalige gerade herrschende Einteilungsprinzip der Geschwülste erörtert.

Wir verweisen u. a. auch auf die Waldeyer'sche (S. 262) und Bard-sche Einteilung der Geschwülste (vgl. S. 425).

Im allgemeinen folgte man hierbei embryologischen und histogenetischen Prinzipien.

Bei den deutschen Autoren hatte in neuerer Zeit die Einteilung der Geschwülste nach den Grundsätzen von E. Klebs[1]) und Max Borst[2]) vielen Anklang gefunden.

Borst ist ein Anhänger der Cohnheim'schen Theorie[3]). Borst definierte die echte Geschwulst als ein ohne nachweisbare Ursache entstehendes, örtlich exzedierendes, eigenmächtiges und selbständiges, zweck- und zielloses Wachstum von Zellen und Geweben. Er teilte die Geschwülste nach entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen in folgende Gruppen ein:

1. Bindesubstanzgeschwülste mit vollkommener Gewebsreife, sog. gutartige Bindesubstanzgeschwülste.
2. Endothelialgeschwülste.
3. Bindesubstanzgeschwülste mit unvollkommener Gewebsreife (Sarkome).
4. Epitheliale Geschwülste:
   a) ausgereifte Formen (Papillom, Adenom, Zystadenom),
   b) ungereifte Form (Karzinome).
5. Mischgeschwülste.

Diese Einteilung entspricht in bezug auf die ausgereiften und ungereiften Formen dem Bard'schen Prinzip.

Die englischen Autoren bevorzugten mehr das histologische Einteilungsprinzip der Geschwülste.

So teilte z. B. in neuerer Zeit der hervorragende, englische Krebsforscher Herbert Snow[4]) die Geschwülste in folgende Gruppen ein:

*) Über die weiteren Forschungen in bezug auf die Lehre von der Metaplasie vgl. Bd. II, S. 743, 893ff.

Otto Teutschländer (Zentr.-Bl. f. allg. Pathol., Bd. 30/1919, Nr. 16 — Über Epithelmetaplasie, mit besonderer Berücksichtigung der Epidermisierung der Lungen — definiert die Metaplasie als einen regenerativen Vorgang der normalen Entwicklung, als eine ungehörige Fortsetzung der Zuendeführung eines an dieser Stelle unter normalen Verhältnissen nicht zum letztmöglichen Abschluß gelangenden Entwicklungsgeschehens!

[1]) Allg. Pathologie. Bd. II. Jena 1889.

[2]) Die Lehre von den Geschwülsten. 2 Bde., 932 S., 8°, mit 63 Tafeln und 296 farbigen Abbildungen. Wiesbaden 1902. Vgl. auch Würzburger Abh., N. F., Nr. 31.

[3]) Vgl. auch S. 385.

[4]) A Treatise Practical and Theoretic on Cancers and the Cancer-Process. London 1893. 384 S. mit 15 Tafeln. (Eine besonders auf Grund der klinischen Erfahrungen

1. Epithelioma (von Haut- und Schleimhäuten).
2. Carcinoma (von Epithelzellen der azinösen Drüsen).
3. Sarcoma (von Bindegewebszellen).
4. Lymphokarzinom (von Lymphgefäßen).
5. Cylindroma[1]) (Variante vom Epitheliom, ausgehend von tubulösen Drüsen).
6. Rodent Ulcer (Modifikation des Epithelioms, von Haarfollikeln ausgehend).
7. Endotheliom (seltene Form des Cancers, von Endothelzellen ausgehend).
8. Myosarkom (von Muskelkernen).
9. Blastoma (Cancer of vestigial residua — aus fötalen Teilen — entspricht dem Teratom der deutschen Autoren!).

Dann unterschied Snow folgende Krebsarten: Kolloid- und melanotischer Cancer, und das Chloroma[2]) (grüner Cancer, besonders am Knochen des Schädels und Gesichts). (Vgl. auch S. 192.)

J. Marshall[3]) teilte die bösartigen Geschwülste ein: In Theliome[4]) und Sarkome und unterschied bei der ersten Gruppe die Epi-, Meso- und Hypotheliome.

Die mannigfaltigste Einteilung der Geschwülste finden wir aber bei den französischen Autoren:

Die älteren Autoren, wie Lebert, Laënnec, Robin, teilten die Geschwülste, wie wir an betreffender Stelle näher dargetan haben, ein, in homologe und heterologe.

In neuerer Zeit griff Lanceraux[5]) wieder auf die alte Lobstein'sche Einteilung zurück (vgl. S. 101), indem er die Tumoren in homöoplastische und heteroplastische schied.

Zu den ersteren rechnete er die Ichthyosis, die Keratosen, die Adenome und die „Néoplasies glandulaires", zu den letzteren die Neubildungen, die aus den Epithelgeweben ihren Ursprung nehmen.

Malassez[6]) unterschied „Tumeurs typiques, metatypiques und atypiques".

Quénu[7]) teilte die Epitheltumoren ein, in Adenome, Epitheliome und Karzinome. Vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus gruppierte Delbet[8]) die Tumoren folgendermaßen:

1. Tumeurs ayant pour paradigme des tissus adultes.

Hierzu gehören die Angiome, Osteome, Papillome, Adenome, ferner die „Néoplasmes histoides" (Neurome, Myome, Fibrome, Lipome, Myxome, Endotheliome, Chondrome, Lymphadenome!).

2. Tumeurs ayant pour paradigme des tissus embryonnaires.

---

des Verfassers wertvolle Zusammenfassung der Krebspathologie. In diesem Werke wird auch auf 5 weitere Abhandlungen des Verfassers zur Krebspathologie hingewiesen!)

[1]) Vgl. S. 266ff. Das Zylindroma hatte für die deutschen Autoren nur noch ein historisches Interesse.

[2]) Zuerst von Balfour 1834 beschrieben (vgl. Huber: Archiv der Heilkunde, 1878), besonders bemerkenswert wegen der vielen Metastasen! Vgl. auch die Monographie von Heyden: Das Chlorom. Wiesbaden 1904. Näheres über die Geschichte des Chloroms s. im Bd. II, S. 248ff.

[3]) The Morton Lecture. Lancet 21./11. 1889 und 22./8. 1891.

[4]) ἡ θήλη (Drüse).

[5]) Traité d'Anatomie pathol., 1877. T. I.

[6]) Arch. de physiol., 1883, p. 123ff., 476ff.

[7]) Traité de Chirurgie, Art. „Tumeurs", 1893.

[8]) Artikel „Néoplasmes" in: Traité de Chirurgie de le Dentu et Delbet. Paris 1896, S. 393.

Hierher gehören die Sarkome (vom Mesoderm!) und die Epitheliome und Karzinome (vom Epithel!).

3. Tumeurs hétérotopiques.

Zu diesen rechnet Delbet z. B. die Dermoidzysten.

Fabre-Domergue[1]) schloß sich der Einteilung von Rindfleisch und Bard an und unterschied bei den Epithelialtumoren solche, die vom Hautepithel und solche, die vom Drüsenepithel ihren Ursprung nehmen.

Folgende Tabelle der Epithelialtumoren veranschaulicht die Einteilung nach Fabre-Domergue.

Einteilung der Epithelialtumoren nach Fabre-Domergue.

	Vom Hautepithel		Vom Drüsenepithel	
	Solides	Kystiques	Solides	Kystiques
Eutheliome (pas d'hétérotopie)	Warzen Hörner Papillome	Dermoidzysten fötale Zysten	Adenome	Zystadenome
Epitheliome (Hétérotopie partielle	Epithéliome pavimenteux lobulé	Kystepithéliome	Epithéliomes glandulaires (metatypique Malassez)	Cystepithéliome glandulaire
Karzinome (Hétérotopie constante)	Carcinomes dermiques ou tubulés		Carcinomes glandulaires	

Gegenüber diesen komplizierten und mannigfachen Einteilungsprinzipien betonten Hansemann[2]) und Lubarsch[3]), daß das einzige, rationelle Einteilungsprinzip der Tumoren das morphologische wäre, wie es Virchow aufgestellt hat.

„Zurück zu Virchow" rief Lubarsch am Schluß seiner Arbeit aus, nicht nur in dieser Frage, sondern auch in bezug auf die Lehre von der Metaplasie!

Wir müssen noch an dieser Stelle kurz die Anschauungen erwähnen, die in neuerer Zeit in bezug auf die Stellung des Adenoms in der Onkologie maßgebend geworden sind.

Wir haben schon an einer anderen Stelle erwähnt (vgl. S. 264ff.), wie verschieden die Auffassung über das Adenom unter den Forschern war, wie die französischen Autoren das Sarkom als Adenom beschrieben haben, und welche Ansichten Billroth und Waldeyer über die Stellung des Adenoms in der Geschwulstlehre entwickelten.

Wir haben an dieser Stelle auch die Ansicht Waldeyer's erörtert, weshalb in dem einen Falle eine gutartige, in dem anderen eine bösartige Neubildung sich bildet, obwohl beide Tumoren ja, sowohl das Karzinom, als auch das Adenom, aus einer Wucherung epithelialer Gebilde hervorgehen.

Die alten, französischen Autoren, wie z. B. Broca, verstanden unter der Bezeichnung „Adenom" eine ganze Reihe gutartiger Tumoren.

[1]) l. c. S. 373.

[2]) Allg. med. Centralzeitung, 1896, 21.

[3]) Die Metaplasiefrage. Festschrift zu Virchow's 80. Geburtstage. Wiesbaden 1901.

Cornil und Ranvier[1]) definierten die Adenome als Geschwülste, welche dieselbe Struktur wie die Drüsen haben.

Dadurch entstanden nun viele Verwechslungen und Irrtümer!

So bezeichneten z. B. Labbé und Coyne[2]) diejenigen Tumoren als Adenome, die Billroth „Epithelioma intracanaliculare" genannt hatte.

Nach Ansicht der französischen Autoren war für die deutschen Forscher das Adenom nur eine Variation des Krebses; denn die deutschen Autoren hatten z. B. auch ein Carcinoma adenomatosum simplex[3]) aufgestellt.

Von den neueren französischen Forschern, z. B. von Fabre-Domergue[4]), wurde das Adenom folgendermaßen definiert:

„Des Tumeurs glandulaires évoluant sous la forme du tissu glandulaire normal sans hyperplasie ni hétérotopie de son épithélium de révêtement."

Fabre-Domergue bezeichnete das Adenom als ein „Euthéliome glandulaire", bei dem charakteristisch die Regelmäßigkeit der Zellrichtung nach der Drüsenöffnung zu wäre, ferner die geringe Zahl der Zellagen der epithelialen Auskleidung, die genaue Abgrenzung der Epithelbekleidung nach außen „par la membrane basale", und nach innen, durch eine gleichmäßige Schicht von Zellen bis zum Ausführungsgange.

Der Unterschied zwischen einem Drüsenepitheliom und einem Adenom (an ganz feinen Schnitten untersucht) ist der, daß die Kanäle des Adenoms sehr eng und um sich selbst gedreht sind. Der Ausführungsgang beim Adenom ist frei von jedem Detritus, beim Epitheliom nicht. Fabre-Domergue bezeichnet als Drüseneutheliome „Toutes les tumeurs, dans lesquelles la prolifération épithéliale concourt avec la prolifération conjonctif à former la masse néoplasique"[5]).

Übergänge von Adenom zum Drüsenepitheliom kommen, nach Fabre-Domergue, ziemlich häufig vor. Die klinischen Unterschiede zwischen Adenom und Karzinom werden wir an einer anderen Stelle erörtern*).

Im Gegensatze zu Waldeyer und seiner Schule, welche unter der Bezeichnung „Adenom" einen typischen und einen atypischen Drüsentumor verstanden, bezeichneten die französischen Forscher, z. B. Cornil und Ranvier[6]), Quénu[7]), Pilliet[8]), Fabre-Domergue[9]) u. a., das Adenom als ein Drüseneutheliom, welches die Struktur der Drüsen, von denen es abstammt, wieder erzeugt.

Unter den deutschen Forschern vertrat Orth[10]) die Ansicht, daß zwischen Adenom und Epitheliom kein Unterschied wäre. Nach Orth ist, wie wir bereits an einer anderen Stelle erwähnt haben (vgl. S. 265), das Adenom nur eine Form des Epithelioms, und zwar diejenige, bei welcher sich Drüsen bilden.

Die Deutschen blieben also auf dem Standpunkte stehen, daß das Adenom anatomisch eine Form des Krebses wäre.

[1]) Manuel d'histologie pathol. 2. Ed. Paris 1884. p. 338.
[2]) Traité des tumeurs benignes du sein. Paris 1876. p. 46.
[3]) Z. B. Hauser. Vgl. auch Hansemann: Virchow's Archiv, Bd. 161, S. 460.
[4]) l. c. S. 373 (p. 238).
[5]) l. c. S. 373 (p. 242).
*) Vgl. über die weiteren Forschungen in bezug auf die Stellung des Adenoms in der Onkologie, Bd. II, S. 232ff., 310.
[6]) Vgl. Anm. 1.
[7]) Quénu und Landel: Étude d'un cancer du rectum etc. Ann. de micrograph., avril 1897.
[8]) Notes sur l'évolution de l'adénome du foie (Bullet. soc. anat. de Paris, 1892, p. 23).
[9]) l. c. S. 373.
[10]) Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1263.

Klinisch läßt sich diese Behauptung allerdings, wie wir noch späterhin sehen werden, nicht aufrecht erhalten.

Die Frage, ob das Karzinom sich ausschließlich aus den Epithelialzellen entwickle, oder ob auch andere Gewebe an der Krebsentwicklung sich beteiligen, kam nicht zur Ruhe. Die Lehre von der Metaplasie der Zellen reichte zur Aufklärung dieses Problems nicht aus. Denn neben den Epithelialzellen fand man ja auch noch sehr viel runde Zellen, oft in einer solchen Masse, daß sie die epithelialen Zellen fast vollständig verdeckten.

Diese sog. kleinzellige Infiltration war schon den früheren Beobachtern aufgefallen, und Waldeyer (vgl. S. 233) hatte sie als „periazinöse Wucherung" bezeichnet, andere Forscher (Classen vgl. S. 246) hatten diese kleinen Rundzellen als farblose Blutkörperchen angesehen, aus denen sich dann die Krebszellen entwickeln, während die Anhänger der Epitheltheorie diese kleinzellige Infiltration als Symptom einer Bindegewebsreaktion auffaßten.

So glaubte z. B. auch Rudolf Volkmann[1]), daß die kleinzellige Infiltration eine Reaktion des Bindegewebes darstelle, als Folge des Eindringens von Krebszapfen in dasselbe, nach Durchbrechung der Basalmembran.

Diese Zellschichten hielt Virchow früher für gewucherte Bindegewebskörperchen — für junge Krebszellen[2]), welche durch Apposition den bereits bestehenden Herd vergrößerten. Es findet eine starke Vaskularisation des Bindegewebes statt, welches dadurch weicher wird und dem Tumor ein leichteres Vordringen gestattet.

Wir haben auch schon darauf hingewiesen (vgl. S. 287), daß Campbell-de Morgan[3]) diese Zellen für embryonaler Natur hielt, die durch einen Reiz erst zur Wucherung angeregt werden, und die er deshalb als Schlummerzellen bezeichnete.

Diese Umwandlungsfähigkeit der Zellen wurde nun von Grawitz und seinen Schülern genauer studiert, welche eine neue Lehre unter der Bezeichnung „Schlummerzellentheorie" in die Wissenschaft einführten, eine Lehre, welche viel Anhänger, aber auch viel Gegner fand.

In mehreren Arbeiten[4]) versuchte Grawitz seine neue Lehre näher zu begründen, über die er schon vorher durch seinen Schüler Viering[5]) einige Andeutungen hatte veröffentlichen lassen. Grawitz suchte den Nachweis zu führen, daß es, außer der Teilung fixer Bindegewebszellen und der Auswanderung farbloser Blutkörperchen, noch eine Möglichkeit für die Entstehung der Bindegewebszellen gibt, welche bisher übersehen worden ist, nämlich die Bildung der Zellen aus der Interzellularsubstanz. Die Umwandlung der Zellen in die Grundsubstanz nannte Grawitz das Einschlummern, die Rückbildung der letzteren das Erwachen. Diese Umwandlung der Zellenelemente der Bindegewebsgruppe in die Grundsubstanz geht derartig vor sich, daß das Protoplasma und der Kern in die Form der homogenen Grundmasse übergehen. Diese

[1]) Über den primären Krebs der Extremitäten (Volkmann's Samml., Nr. 334/35).
[2]) Vgl. auch die Ansicht von Gussenbauer, S. 244.
[3]) The origin of Cancer. London 1872.
[4]) Zuerst veröffentlicht in Virchow's Archiv, Bd. 127, 1892, S. 96 und: Berliner klin. Wochenschr., 1892, Nr. 10. Zusammenfassende Darstellung in seinem Atlas der pathol. Gewebe, Berlin 1893 und im Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 111/1919, S. 728.
[5]) Über Regeneration der Sehnenzellen: Virchow's Archiv, Bd. 125, 1891.

enthält also als beständiges Element die Moleküle des Kerns, welche zeitweise eine andere Lagerung annehmen, am Stoffwechsel teilnehmen und unter geeigneten Umständen wieder in die Form der Zelle zurückkehren[1]), indem zunächst ein unfärbbares, dann färbbares Kernteilchen auftaucht, welches wächst, einen Protoplasmamantel erhält und zu einer echten, durch Karyokinese vermehrbaren Zelle wird, während die Grundmasse verschwindet.

Für die Stromabildung beim Karzinom wäre dieser Vorgang, nach Grawitz, sehr wichtig. Die Kernvermehrung kann, nach Grawitz, durch Amitose, durch Einwanderung und durch Erwachen erfolgen, letzteres jedoch käme am häufigsten vor. Die erwachte Zelle entwickelt sich aus einem tief färbbaren Pünktchen, oder bazillenartigen Stäbchen mit und ohne Chromatinkörnchen. Der gewachsene Kern sieht einem Leukozyten täuschend ähnlich.

Die Kerne erreichen entweder das Höhestadium der Mitose, oder gehen schon vorher in den Schlummerzustand über.

Die Rückbildung in die Grundsubstanz geht nun so vor sich, daß der Kern blaß wird und allmählich seine Chromatinsubstanz verliert.

Eine besondere Form des Einschlummerns ist, nach Grawitz, die zu Saftkanälchen.

Diese Lehre, von Weigert[2]), als „Interzellularpathologie" bezeichnet, schien geeignet, die ganze Virchow'sche Doktrin von der Zellularpathologie umzustoßen, und Salomon Stricker[3]) selbst, dem Weigert die Priorität dieser Lehre zuschreibt, spricht es unumwunden aus, daß er die Richtigkeit des Satzes: „Omnis cellula e cellula" nicht mehr anerkennen kann. Nach Stricker können die Zellen aus jedem Anteil der lebenden Materie entstehen, sowohl aus Zellen, als auch aus der Zwischensubstanz.

Mit dieser Stricker'schen Lehre wäre man also wieder auf den Standpunkt der alten Blastemtheorie zurückgekehrt!

Soweit geht nun Grawitz, ein Schüler Virchow's, allerdings nicht. Die Zellularpathologie will er nicht umstoßen; denn nach ihm besteht die Interzellularsubstanz nicht einfach aus „lebender Materie", sondern aus wirklichen Zellen, und auf diese Weise glaubte er gegen die Virchowsche Doktrin nicht zu verstoßen.

Die Grawitz'sche Schlummerzellentheorie suchte nun dessen Schüler Heidemann[4]) auch für die Krebspathologie nutzbar zu machen, indem er den Nachweis erbracht zu haben glaubte, daß die kleinzellige Infiltration des Bindegewebes in der Umgebung des Karzinoms der Hauptsache nach ein Erwachen schlummernder Bindegewebselemente darstelle, indem durch die Entzündung zellige Elemente aus der anscheinend zellenlosen Grundsubstanz erwachen. Bei der Umbildung von frischem Granulationsgewebe in Narbengewebe gehen zahlreiche Zellen in einen faserigen Zustand über, umgekehrt

[1]) Vgl. auch Krösing (Virchow's Archiv, Bd. 128, 1892).

[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 29. (Vgl. daselbst auch die Prioritätsstreitigkeiten mit Stricker und Heitzmann, die uns an dieser Stelle nicht weiter interessieren.) Auch ein amerikanischer Forscher Shakespeare nahm die Priorität dieser Lehre für sich in Anspruch, da er schon im Jahre 1882 derartige Gedanken ausgesprochen hätte (Philadelphia med. News 1882). Vgl. auch Berl. klin. Wochenschrift, 1892, 26.

[3]) Allgemeine Pathologie. Wien 1883. p. 835.

[4]) Über Entstehung und Bedeutung der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen. Virchow's Archiv, Bd. 129, 1892, S. 77ff.

können sich, nach Heidemann, aus der faserigen Interzellularsubstanz Zellen entwickeln.

Beim Karzinom nun erwachen in der nächsten Nähe der Epithelwucherungsgrenze im Bindegewebe Saftspalten mit länglichen Kernen, später mit ausgebildeten Zellen in ihren Wandungen, die man vorher nicht gesehen hat, da sie als ganz platte, kernlose, helle Gebilde den benachbarten Fasern des ruhenden Bindegewebes eng angelegen haben. Nun wuchern die Epithelien in die neuen Saftkanäle hinein.

Die in den Saftspalten entstandenen Zellen lösen sich nunmehr von den benachbarten Fasern ab und sind zu vermehrungsfähigen Wanderzellen geworden. Nur ganz ausnahmsweise trifft man Mitosen in diesen Zellen an.

Auch in den Bindegewebs- und elastischen Fasern treten lange, dünne Kerne auf und nehmen allmählich bläschenförmige, ovale Gestalt an mit einer feinfädigen Chromatinsubstanz. Die Fasersubstanz bildet sich in eine grobkörnige Substanz um und umgibt als Zelle den Kern.

Sobald nun diese erwachten Zellen eine gewisse Größe erreicht haben, sind sie von den fixen Bindegewebszellen nicht mehr zu unterscheiden.

So wird es erklärlich, weshalb man früher im Bindegewebe nur Kerne ohne Zellen sah. Die Zellen bildeten sich eben erst aus der Fasersubstanz.

Nach Heidemann kann man nun durch längere Safraninfärbung, ohne die Farbe ganz zu extrahieren, die Reaktion auf erwachende Zellen erkennen, indem die Bindegewebsfaser in ihrem halb erwachten Zustande graublau und der Kern intensiv rot sich färbt.

Die Lehre von der Metaplasie der Zellen ist also, nach Heidemann, auf Grund der Schlummerzellentheorie im Sinne Virchow's entschieden. Allerdings stellt in der Krebspathologie die Epithelwucherung die Hauptsache dar, während die Bindegewebsvorgänge nur eine sekundäre Reaktion bilden. Die neugebildeten Zellen sind wenig widerstandsfähig, gehen bald zugrunde und nur ein Teil wandelt sich in Krebsstroma um.

Das Krebsstroma ist, nach Heidemann, nicht das Produkt einer der Epithelwucherung gleichwertigen, energischen und exzessiven Bindegewebsproliferation, noch ist es das von Krebszellen durchwucherte und dabei intakt stehen gebliebene Bindegewebe der Organe, das sog. „präexistierende Bindegewebe“, sondern es ist aus diesem durch zwei Umbildungsprozesse hervorgegangen. Der Erwachungsprozeß liefert die kleinzellige Infiltration. Durch das Einschlummern der erwachten und z. T. vermehrten Zellen entsteht das Stroma. Diese Umwandlung geschieht infolge eines Reizzustandes des Bindegewebes, ob derselbe durch Parasiten verursacht ist, läßt Heidemann dahingestellt.

Durch Atrophie des Bindegewebes werden Fasern wieder in Zellen umgewandelt.

Nach Heidemann wäre nun die Entstehung des Krebses auf Grund dieser Theorie folgendermaßen zu erklären:

Die Epithelwucherung bei Karzinomen erscheint als eine Wirkung lang anhaltenden Reizes. Das Vordringen der Epithelien in die Lymphwege wird ermöglicht durch eine Atrophie des Bindegewebes, wobei das schlecht genährte Bindegewebe seine Grundsubstanz umbildet und dem vordringenden Epithel Fasern und Zellen als Nahrung überliefert. Das

Erwachen ist ein Ausdruck der Atrophie, welche der lebhaften Epithelwucherung folgt. Nach der Schlummerzellentheorie erfahren überhaupt alle schlecht ernährten, atrophischen Gewebe eine zellige Umbildung.

Die Heidemann'sche Erklärung der Krebsentstehung hat große Ähnlichkeit mit der von Thiersch[1]) und Franz Boll aufgestellten Theorie, nach welcher eine Schwäche des Bindegewebes bei der Krebsentwicklung als das Primäre anzusehen ist.

Das „Carcinoma medullare" entsteht nun, nach Heidemann, wenn das erwachte Gewebe von den Epithelien vollständig verbraucht wird. Das „Carcinoma simplex" bildet sich bei einem teilweisen Verbrauch der erwachten Gewebe und teilweisen Übergang der erwachten Zellen in Fasern. Der „Zirrhus" entwickelt sich bei völliger Umbildung der Schlummerzellen und Untergang der Epithelien. Das Bindegewebe beim „Adenom" jedoch zeichnet sich, nach Heidemann, durch die reguläre Wucherung aus, durch welche das wuchernde Drüsengewebe in die Form von Drüsenkanälen gebracht und am Durchbruch gehindert wird.

Also, nicht der Grad der Epithelerkrankung, sondern der Zustand des Bindegewebes ist, nach Heidemann, maßgebend für eine gutartige oder bösartige Wucherung!

Die Schlummerzellentheorie der Greifswalder Schule, welche das stolze Gebäude der Virchow'schen Zellularpathologie umzustürzen drohte, fand einen lebhaften Gegner besonders an Weigert[2]).

Wir haben schon vorhin erwähnt, daß Grawitz die Interzellularmasse, die Stricker als „lebende Materie" bezeichnete, mit „Schlummerzellen" bezeichnete, weil er es nicht wagte, die so fest begründete Zellularpathologie seines Lehrers umzustoßen. Aber, wie Weigert hervorhebt, handelt es sich bloß um eine Umschreibung, denn gesehen, sagt Weigert, hat Grawitz diese Schlummerzellen nicht. „Es sind ganz imaginäre Gebilde, die eben der eine Schlummerzellen nennt, der andere unbestimmter als ‚lebende Materie', der dritte vielleicht noch unbestimmter als X bezeichnet." Die Grawitz'sche Lehre kann, nach Weigert, in keiner Weise mit dem Satze: „Omnis cellula e cellula" in Übereinstimmung gebracht werden. Denn in diesem Gesetze bedeutet das Wort „cellula" nicht eine beliebige, wesenlose Phantasiezelle, sondern eine wirklich nachweisbare Zelle. Hätte Virchow, sagt Weigert, sich mit solchen imaginären Zellen begnügt, so hätte er sich viele Arbeit ersparen können. „Wenn man daher die Bezeichnung ‚cellula' in Virchow'schem Sinne nicht zu einem begrifflichen Worte entwerten will, so kann man auch die Grawitz'sche Hypothese absolut nicht mit dem Gesetze ‚Omnis cellula e cellula' in Übereinstimmung bringen, und Grawitz hätte besser getan, wie sein Vorgänger Stricker, seinen Bruch mit der Zellularpathologie zu bekennen!"

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, im einzelnen den Nachweis für die Unhaltbarkeit der Grawitz'schen Lehre darzutun. Weigert kommt zu dem Schluß, daß in den Arbeiten von Grawitz und seinem Schüler Viering auch nicht der kleinste Beweis für die Richtigkeit der Schlummerzellenhypothese erbracht worden sei.

In seiner Erwiderung[3]) verwahrt sich Grawitz noch einmal aus-

[1]) Vgl. S. 224.
[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 29ff.
[3]) Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 31 und: Virchow's Archiv, Bd. 127.

drücklich dagegen, daß er den fundamentalen Satz: „Omnis cellula e cellula“ habe umstoßen wollen, er habe nur eine Ausnahme von diesem Gesetze nachweisen wollen, damit stoße er noch nicht das ganze Prinzip um, sondern er habe nur unsere Kenntnis vom Zellenleben um einen neuen, wichtigen Faktor erweitert, „der sich unseren übrigen wohlbegründeten Kenntnissen wahrscheinlich früher, als es jetzt den Anschein hat, willig einreihen wird“.

Auch Hansemann[1]) bekämpfte die Grawitz'sche Hypothese; die Schlußfolgerungen der Grawitz'schen Schule aus den richtig gesehenen Befunden wären willkürlich. Der Irrtum wäre infolge des Studiums der sog. Übergangsbilder entstanden. Es ist, nach Hansemann, falsch, aus der morphologischen Darstellung Schlüsse auf das Leben der Zelle zu ziehen. Beim Krebsstroma ist, nach Hansemann, nicht immer eine kleinzellige Infiltration vorhanden.

Beim Karzinom mit ausgesprochener, zelliger Infiltration gibt es, nach Hansemann, vier verschiedene Zellarten: Bindegewebszellen, Endothelien, Leukozyten und Lymphozyten. Bei Zellvermehrung im Stroma konnte er Mitosen spezifischer Art nachweisen[2]). Die kleinzellige Infiltration beruht, nach Hansemann, auf einer Emigration von Leukozyten. Die Zellen verschwinden nicht bei der Entwicklung des Gewebes. Die relative Zellarmut älteren Bindegewebes beruht, nach Hansemann, auf der relativen Zunahme der Interzellularsubstanz und der Verkleinerung der zelligen Elemente. Vergrößern sich letztere bei Reizung, und schwindet die Interzellularsubstanz, dann werden zahlreiche Kerne sofort sichtbar.

Die Grawitz'sche Lehre von den Schlummerzellen ist in jüngster Zeit besonders von Felix Marchand[3]) heftig bekämpft worden, während Otto Busse[4]), Alexander Roscher[5]) und andere Schüler von Grawitz diese Lehre zu verteidigen sich bemühten, zumal, da späterhin der Nachweis erbracht worden wäre, daß diese Schlummerzellen auch an künstlich im Plasma gezüchtetem Gewebe zu finden wären.

Die weitere Erörterung über die Bedeutung und Anerkennung dieser Lehre würde den Rahmen der uns gestellten Aufgabe überschreiten, wir wollen an dieser Stelle nur noch erwähnen, daß in jüngster Zeit Ernst Hannemann[6]) sich gegen die Ansicht Hansemann's wendet, daß die kleinzellige Infiltration auf einer Emigration von Leukozyten beruhe.

Die sog. kleinzellige Infiltration in der Umgebung der Karzinome stellt, nach Hannemann, die normale Reaktionsfähigkeit des Bindegewebes auf beliebige Schädlichkeiten bzw. Reize dar und besteht in einem kleinzelligen Abbau der Fasern. Weiße Blutkörperchen spielen bei diesem Vorgang keine Rolle. Bei der Entwicklung des Stromas haben die physiologischen Eigenschaften der Krebszellen den hauptsächlichsten Einfluß, sie führen den Wiederaufbau des Bindegewebes inmitten des Krebsknotens herbei. aus Zellen, die aus dem Abbau in der Peripherie und einer Wucherung der Kapillarkerne hervorgegangen sind (sekundäres Stroma).

---

[1]) Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, Berlin 1893 und: Virchow's Archiv, Bd. 133, S. 147.

[2]) Vgl. auch Eberth: Münchener med. Wochenschr., 1892, Nr. 43. Stroebe: Beiträge zur pathol. Anatomie, 1893, Bd. XIV, 1. Beneke: Schmidt's Jahrb., Bd. 242, S. 100 (der die erwachten Kerne für Flügel alter Kerne hielt, künstlich durch Schnitt hervorgerufen).

[3]) Ziegler's Beiträge, Bd. 66, S. 1; Deutsche med. Wochenschrift, 1920, Nr. 45.

[4]) Deutsche med. Wochenschrift, 1920, Nr. 40; 1921, Nr. 3; Virchow's Archiv, Bd. 229/1921, S. 1.

[5]) Über den Abbau des Bindegewebes durch primäre und sekundäre Hautkrebse mit Berücksichtigung der Kritik von F. Marchand. I.-D. Greifswald 1919.

[6]) Virchow's Archiv, Bd. 227/1920, Beiheft, S. 209 (Substitution von Bindegewebe und Leberparenchym durch Karzinome).

Die Zellularpathologie konnte also durch diese Hypothese nicht verdrängt werden, die Lehre von der Metaplasie der Zellen fand aber auch nicht die allgemeine Anerkennung, sie wurde nur für ein engbegrenztes Gebiet anerkannt.

Von großer Bedeutung war auch die Frage von der Metaplasie der Zellen in bezug auf die Metastasen.

Wie wir gesehen haben, hatte Virchow die Metastasen, deren Deutung zu allen Zeiten und bei allen Theorien große Schwierigkeiten bereitete, auf eine Metaplasie der Zellen zurückgeführt (vgl. S. 248 und 489). Jedoch kann diese Erklärung keine allgemein gültige sein, denn, wie wir an einer anderen Stelle schon hervorgehoben haben (vgl. S. 497ff.), finden wir in den Metastasen oft Zellen, die noch vollständig die Funktion ihres Mutterorgans, aus dem sie unzweifelhaft herstammen, ausüben. Jod und Galle sezernierende Geschwulstzellen findet man oft in Metastasen an Orten, die weit entfernt von den die Stoffe produzierenden Organen liegen. Solche Zellen können nicht an Ort und Stelle durch eine Metaplasie entstehen, sondern müssen vom Primärherde dorthin verschleppt worden sein.

Nichtsdestoweniger hatte die Virchow'sche Erklärung der Metastasen, besonders bei den französischen Forschern, viele Anhänger gefunden.

Die französischen Autoren[1]) waren der Ansicht, daß die Metastasen, entweder vom primären Herde aus ihren Ursprung nehmen, oder selbständig durch eine Diathese sich entwickeln. Die Verbreitung findet, entweder auf dem Wege der Embolie statt, oder die Epithelzelle ist infiziert und wandelt die Zellen des Gewebes, wo sie hingeraten ist, in epitheloide um! Die Autoren glaubten also, daß die Metastasen durch eine Metaplasie der Zellen an der affizierten Stelle entstehen.

Die französische Schule stützte sich besonders auf die allgemeine Anatomie. Dieser entsprach am besten die Virchow'sche Theorie von der Entstehung des Cancers und seiner Metastasen aus dem Bindegewebe, infolge von Wucherung der fixen Zellen des Bindegewebes, die die Höhlen ausfüllen und die Formen der Krebszellen annehmen.

Aber schon Billroth trat dieser Anschauung entgegen, indem er behauptete, daß jedes Karzinom seine eigenen Metastasen mache, und daß die Metastasen keine aktive Beteiligung der von ihnen befallenen Organe veranlassen.

Ebenso behauptete auch Hauser[2]), daß die Metastasen nur durch verschleppte Epithelien entstehen; denn stets ist das Epithel vom Bindegewebe scharf getrennt. Die Wucherung der Epithelmassen findet unabhängig vom Bindegewebe statt und wird erkannt durch das massenhafte Auftreten karyokinetischer Figuren in den Epithelien, während diese im Bindegewebe nur spärlich anzutreffen sind, — ein Beweis dafür, daß das Bindegewebe sich nur passiv verhält.

Eine ähnliche Beobachtung hat Conrad Zenker[3]) bei den sarkomatösen Metastasen gemacht.

Auch die Metastasen in der Umgebung des Primärherdes, die sog. regionären Metastasen, sind scharf vom Bindegewebe getrennt. Ebenso

[1]) Vgl. L. Desfosses (Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie, 1881, p. 364ff.).
[2]) l. c. S. 240.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 120, 1890.

wuchern die Epithelien auch in den Lymphdrüsen selbständig weiter. ein Vorgang, der durch die karyokinetischen Figuren deutlich erkannt werden kann.

Was schon Billroth behauptet hat, daß die Metastasen in bezug auf ihre anatomische Struktur fast immer der des Primärherdes identisch sind, ist fast von allen Forschern bestätigt worden. Sekundäre Krebsknoten von einem primären Malpighi'schen Tumor haben oft die Form von „globes épidermiques", und die eines Drüsentumors zeigen oft rudimentäre Azini (Fabre-Domergue)[1].

Von Waring[2]) ist sogar der Beweis erbracht worden, daß selbst die chemischen Substanzen in den Metastasen mit denen in dem Primärtumor übereinstimmen, wie er dies bei einem sekundären Leberkrebs, der von einem primären Pankreaskrebs seinen Ausgang nahm, zeigen konnte, durch Glyzerinextrakte mit Alkoholfällung. Alle diese Befunde sprechen durchaus gegen die Behauptung, daß es sich bei den Metastasen um eine Metaplasie der Zellen handle.

Die Metastasen der Krebsgeschwülste lassen sich überhaupt nicht mit Metastasen anderer Natur vergleichen. Sie haben etwas Eigenartiges an sich!

Es sind krebsige Wucherungen. für welche ein Zusammenhang. weder mit den Schleimhautdrüsen, noch mit den übrigen epithelialen Wucherungen existiert.

Wir werden späterhin bei der Besprechung der parasitären Theorien auf den fundamentalen Unterschied zwischen einer durch Parasiten verursachten Geschwulst (Tuberkulose, Lues, Psorospermose usw.) und der Krebsgeschwulst noch zurückkommen, wir wollen hier nur erwähnen. daß auch die Metastasen. die durch Parasiten verursacht werden, anders beschaffen sind, als die bei Krebsgeschwülsten.

Wie Hauser[3]) hervorhebt, handelt es sich bei den Infektionsgeschwülsten um lokale Gewebswucherungen. hervorgerufen durch den Reiz der Parasiten, bei den echten Geschwülsten aber um eine Emanzipation der Körperzellen von den physiologischen Wachstumsgrenzen, wodurch dieselben selbst parasitären Charakter erlangen. Diese Eigenschaft findet sich aber auch bei nicht parasitären Geschwülsten, z. B. bei den Chondromen, Myosarkomen usw.

Es ist ferner ja bekannt. daß alle durch Spaltpilze erzeugten Neubildungen histologisch dem Granulationsgewebe angehören, also aus emigrierten Leukozyten und jungen Bindegewebszellen bestehen, während in den Metastasen der Karzinome sich als wesentliche Elemente die epithelialen Zellen des primären Standortes finden.

Auch Steinhaus[4]) weist auf den Unterschied zwischen den durch Parasiten verursachten Metastasen und den der Krebsmetastasen hin.

Bei ersteren wuchern nicht abgetrennte Stücke weiter. sondern die Parasiten, z. B. die Tuberkelbazillen, reizen das neue Gewebe zur Tuberkelbildung. Beim Krebs sind die Metastasen abhängig vom Primärherd. Das neue Gewebe bildet nur das Gerüst. Nie aber entstehen Karzinomzellen in den Metastasen, sondern stets sind sie dorthin verschleppt.

[1]) l. c. S. 373.
[2]) Journal of Anatomy, 1893, p. 142.
[3]) Biolog. Zentr.-Bl., 1895, Bd. 15, Nr. 18/19.
[4]) 8. internat. Kongr. für Hygiene und Demographie. Budapest 1894.

Wir haben schon an einer anderen Stelle (S. 320) auf das verschiedenartige Verhalten des Wachstums des Primärtumors und der Metastasen hingewiesen.

Der Primärtumor vereinigt sich mit dem gesunden Gewebe, die Metastasen verhalten sich aber wie Fremdkörper in einem Organ, sie infiltrieren das Gewebe nicht.

Wie wir gesehen haben, ist die Neigung, Metastasen zu bilden, nur den bösartigen Geschwülsten eigen. Die Beobachtung Cohnheim's[1]), daß auch ein einfacher Gallertkropf Metastasen bilden kann, wurde von M. B. Schmidt[2]) als irrig hingestellt, da nur krebsig gewordene Strumen Metastasen hervorrufen können*).

Auf Schwierigkeiten stößt allerdings oft die Bestimmung der Zellarten in den Metastasen; denn auch in diesen unterliegen die Zellen gewissen Veränderungen wie im Primärtumor. Eine Verhornung dieser Zellen kommt z. B. nicht nur bei Plattenepithelien, sondern auch bei Zylinderkrebsen unter dem Einfluß von Katarrhen vor (Weber[3])). Klein[4]) will sogar eine endotheliale Metastasenbildung bei Krebs beobachtet haben, doch wird dies angezweifelt; denn nirgends haben die verschleppten Krebszellen, die doch bösartig sind, das Endothel der Gefäße zerstört (Siegert[5]), M. B. Schmidt[6]), Goldmann[7]) u. a.), und dies ist doch sehr auffallend.

Es wird also allgemein anerkannt, daß die Metastasen durch Zellen vom Primärherd aus gebildet werden, und nicht durch Metaplasie an Ort und Stelle entstehen.

Die Frage ist nun, welche Bestandteile werden vom Primärherd aus verschleppt?

Ribbert[8]) behauptete, daß es sich um eine Verschleppung von Gewebskomplexen, und nicht um einzelne Zelle handle; denn diese allein können nicht mehrere Gewebe bilden. Hingegen berichtete Beneke[9]), daß er bei einem Magenkarzinom in den Metastasen Zellen gefunden habe, die Kugeln bildeten, und frei in der Pleuraflüssigkeit schwammen, ohne bindegewebige Stützsubstanz.

Fabre-Domergue[10]) u. a. behaupteten, daß nur die Epithelzellen der Neubildung, und nicht die Bindegewebszellen des Stromas verschleppt werden. Die metastasierenden Zellen werden auch von einem bindegewebigen Stroma umgeben infolge von Wucherung des Bindegewebes der affizierten Stelle, wodurch sie dem Primärherde ähnlich sehen.

Eine andere Frage war die, auf welchen Wegen die Zellen verschleppt werden?

Früher sah man hauptsächlich die Lymphgefäße als die Ausbreitungswege der Karzinommetastasen an. Wir haben auch auf die

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 68, 1876. Vgl. auch Langenbeck: Arch. f. klin. Chir., Bd. 23. Wölfler: ibidem, 1883. Haward: Pathol. Transactions, Bd. 33.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897.
*) Vgl. jedoch die neueren Untersuchungen über diesen Vorgang im Bd. II, S. 403ff.
[3]) I.-D. Würzburg 1891.
[4]) Naturforscherversammlung. Frankfurt a. M. 1897, II, 2.
[5]) Virchow's Archiv, Bd. 134, 1893.
[6]) Naturforscherversammlung, 1897.
[7]) Bruns' Beiträge, Bd. 18/1897.
[8]) l. c. S. 293.
[9]) Arch. f. klin. Medizin, Bd. 64.
[10]) l. c. S. 373.

früheren Theorien des Blutkrebses verwiesen, der, nach der Anschauung der älteren Autoren, in den Blutgefäßen, und zwar in den Venen selbst sich entwickeln soll. Erst Virchow lehrte, daß das Karzinom die Venen und die Lymphgefäßwände durchbricht, und daß hierdurch erst Krebspartikel in entferntere Teile des Körpers verschleppt werden. Aber auch noch in späterer Zeit hielten besonders französische Autoren an einer primären, krebsigen Entzündung der Venenepithelien (Endophlébite cancéreuse) fest (Nepveu)[1].

Die jungen Geschwulstzellen wandern durch die Kapillarwände hindurch und dringen dann direkt in den Lymphapparat ein.

Hauser[2]) schildert den Durchbruch des Karzinoms in das Gefäßsystem folgendermaßen:

Zunächst findet eine epitheliale Infiltration der die Venenstämmchen begleitenden Lymphbahnen statt, dann schieben sich die Epithelien zwischen die Faserlager der Venenwand, und schließlich erfolgt ein Durchbruch in das Gefäßlumen. Zu gleicher Zeit findet eine Proliferation der bindegewebigen Elemente der Intima, aber kein Übergang von Endothel in Epithel statt. Durch den Blutstrom erfolgt nun eine Ablösung von Zellen, die verschleppt werden, weiter wuchern und auf diese Weise Metastasen bilden.

Sehr eingehend beschäftigte sich mit dieser Frage in neuerer Zeit E. Goldmann[3]).

Dieser Autor fand, daß die elastischen Elemente dem Vordringen des Krebses den größten Widerstand entgegensetzen. Die elastischen Elemente bleiben am längsten erhalten und geben den Weg an, den das Karzinom genommen hat. Mittels der Orzeinfärbung, durch welche die Fasern der Gefäßwand in charakteristischer Weise gefärbt werden, konnte Goldmann einen schon sehr frühzeitigen Einbruch des Karzinoms in die Venen nachweisen. Die Gefäßwand ist vollständig von der Zelle durchwachsen, und nur die elastischen Fasern bleiben übrig.

Wie wir schon vorhin erwähnten, nahm man, besonders in früheren Zeiten, allgemein an, daß das Karzinom sich hauptsächlich durch die Lymphgefäße, das Sarkom durch die Blutbahnen weiter ausbreite.

Aber Müller[4]) wies zuerst an einem größeren Material nach, daß das Karzinom hauptsächlich durch die Blutbahnen seine Verbreitung findet. Viele Metastasen können überhaupt nur auf dem Venenwege erfolgen. Goldmann weist z. B. auf die Knochenmetastasen bei Prostata- und Blasenkrebs hin. Die Lymphgefäße sind im Alter verödet, und die Blasenschleimhaut besitzt überhaupt keine Lymphgefäße (Sappey)[5]). Das Blasenkarzinom ist daher nur auf dem Venenwege metastasierbar. Erst nach Durchbruch in die Muskelschicht, beteiligt sich auch das Lymphsystem an der Weiterverbreitung.

---

[1]) Gaz. méd. de Paris, 1885, Nr. 37.

[2]) Das Zylinderepithelcarcinom etc. Jena 1890.

[3]) Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. (Aus der Freiburger Klinik): Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 18, S. 595 bis 686. (Eine sehr bedeutende Arbeit, mit vielen Literaturangaben, jedoch mangelhafter Einteilung und Gruppierung des Stoffes.)

[4]) Beiträge zur Kenntnis der Metastasenbildung maligner Tumoren. I.-D. Bern 1892. (Benutzt wurde das Material der Berner Klinik vom Jahre 1866—1891.)

[5]) Descriptions et Iconographies des vaisseaux lymphatiques, Paris 1885 und: Anatomie, Physiologie et Pathologie des vaisseaux lymphatiques chez l'homme et les vertébrés, Paris 1883.

Goldmann konnte nun folgende drei Formen von Verbreitung des Karzinoms auf dem Venenwege konstatieren:

1. Fand er Venen, die durch einen obturierenden Geschwulstthrombus, der dem Primärherde glich, ausgefüllt waren. Die Venen waren in der Regel ganz zerstört, und nur die elastischen Fasern waren übriggeblieben;

2. konnte er ein intramurales Fortschreiten des Karzinoms neben einer proliferierenden Endophlebitis feststellen. Das Lumen und das Endothel der Vene können in diesem Falle lange erhalten bleiben;

3. fand er einen zirkumskripten Durchbruch von Karzinomzellen in die Venen mit oder ohne Blutgerinnung!

Die Arterien hielt man bisher allgemein für außerordentlich widerstandsfähig dem Karzinom gegenüber, und man hatte als Folge der Krebserkrankung nur eine Hypertrophie der Wandungen feststellen können, die Thiersch der Verlängerung der Blutbahn zuschrieb. Goldmann jedoch führte diese Veränderung auf eine Störung des venösen Abflusses zurück. Die Arterien leisten allerdings auch, nach Goldmann, dem Vordringen des Karzinoms außerordentlich lange Widerstand, trotzdem beobachtete dieser Autor auch völlige Wandzerstörungen von Arterien und umschriebene Einbrüche von Krebszellen in das Lumen!

Gerota[1]) war der Ansicht, daß die Ausbreitung des Krebses hauptsächlich auf dem Wege der Lymphgefäße erfolge, aber er läßt auch eine Verbreitung durch die Venen zu. Gerota studierte diesen Vorgang besonders beim Mammakarzinom und fand folgenden Weg, den die Ausbreitung des Karzinoms nahm: Zunächst findet man das Karzinom in der Achselhöhle, aber gleichzeitig auch an der Seitenwand des Thorax und an dem unteren Rande der Mamma; dann schwellen die Subklavikular- und Zervikaldrüsen an. Eine Verbreitung des Krebses (Mamma) längs der Art. epigastrica, und zwar auf dem Wege der diese Arterie begleitenden Lymphgefäße beobachtete Gerota ebenfalls.

Auch A. Seelig[2]) hat durch sehr sorgfältige Untersuchungen den Beweis erbracht, daß z. B. das Kollumkarzinom in continuo auf dem Wege der Lymphbahnen bis in das Korpus vordringt, und zwar auf dem perivaskulären Wege. Selbst bei intakter Schleimhaut sind infolgedessen doch oft schon viele Stellen karzinomatös, da Seelig vielfach mikroskopische Karzinomthromben, z. B. in den Ligamenten gefunden hat.

Wie gelangen nun die Krebszellen an und in die Gefäßwand?

Sappey[3]) behauptete, daß die Lymphkapillaren mit den Blutbahnen durch sehr feine Öffnungen in Verbindung stehen, doch Goldmann bestritt die Angaben Sappey's. Nach seinen Untersuchungen gelangen die Zellen, entweder durch Kontaktinfektion, oder durch die Vasa vasorum in das Lumen.

Die Bedeutung dieser Gefäße für die Verbreitung des Krebses hatte besonders Plotnikow[4]) untersucht. Bei den Venen nun reichen die

[1]) Arch. f. klin. Chir., Bd. 54, 1897, p. 280.

[2]) Pathol.-anat. Untersuchungen über die Ausbreitungswege des Gebärmutterkrebses. I.-D. Straßburg 1894. Gekrönte Preisschrift. Vgl. auch H. Küttner: Die Verbreitung des Zungencarcinoms durch Lymphgefäße. Beitr. zur klin. Chirurgie. Bd. 21, S. 732.

[3]) Vgl. l. c. S. 513.

[4]) Untersuchungen über die Vasa vasorum. I.-D. Dorpat 1884. (Daselbst auch die Literatur über dieses Thema!) Vgl. auch Zahn: Virchow's Archiv, Bd. 115, S. 71.

Vasa vasorum häufig bis in die Intima hinein und sind oft unter dem Endothel anzutreffen, während die Vasa vasorum bei den Arterien nur bis zur Adventitia gelangen.

Die karzinomatöse Venenerkrankung ist also eine endophlebitische, während die Arterienerkrankung periarteriitischer Natur ist! Nach Goldmann erfährt der Blutstrom beim Übergang aus der Kapillarität in die weiten Venen eine Verlangsamung, ja oft sogar einen Stillstand. Die Krebszellen bleiben an der Venenwand liegen, durchwachsen sie und gelangen in den Kreislauf.

Noch auf einen anderen Ausbreitungsweg des Karzinoms, nämlich durch die Drüsenausführungsgänge, machte Goldmann aufmerksam, ein Weg, auf den schon Waldeyer[1]) die Aufmerksamkeit gelenkt hatte.

Nach Goldmann ist dieser Weg sogar ein gewöhnlicher, er ist bloß deshalb bisher nicht ganz gewürdigt und erkannt worden, weil die Ausführungsgänge in der Regel zerstört sind. Doch konnte Goldmann noch durch den Nachweis von elastischen Fasern den Beweis für diesen Ausbreitungsweg erbringen.

Carl Ritter[2]) konnte die Goldmann'schen Befunde nur bestätigen. Häufig wurde die Beobachtung gemacht, daß z. B. die Milchgänge den Ausgangspunkt und Verbreitungsweg für das Mammakarzinom bilden (Waldeyer[3]), Cornil[4]), Stiles[5]), Petrick[6]) u. a.). Die Lymphgefäße dieser Kanäle reichen bis an das Epithel heran. Ein Stroma kommt hierbei, im Gegensatze zur krebsigen Venenthrombose, nicht zustande.

Bei den Lymphdrüsen werden zuerst die Randsinus ergriffen, während die Follikel und die Markstränge frei bleiben. Wenn die Krebszellen nun in die Blutgefäße eingedrungen sind, werden sie durch eine retrograde Strömung in die Venen, in die Follikel und in die Markstränge geführt.

Die Haarbälge werden in der Regel erst sekundär affiziert. Der bindegewebige Haarbalg wird durchbrochen, während die epitheliale Wurzelscheide mit dem Haar zunächst intakt bleibt, bis die Glashaut durchbrochen wird und das Epithel der Wurzelscheide zugrunde geht. Die Haarwurzel bleibt an ihrer elastischen Wandschicht und an dem zentral gelegenen Haar kenntlich. Das Eindringen der Krebszellen in die Lymph- und Blutgefäße geschieht, nach Goldmann, gleichzeitig. Aber in den Lymphbahnen kommen die Zellen schneller vorwärts wegen der Klappen, durch welche sie bis zur nächsten Lymphdrüse fortbewegt werden.

Bei den Venen genügen schon geringe Druckschwankungen, um Zellen wieder zentrifugalwärts in die feinsten Venenkapillaren zu treiben und festzukeilen. Das Venennetz wird also ausgeschaltet. Die herdweise Ausbreitung des Tumors geschieht also, nach den exakten Untersuchungen Goldmann's, hauptsächlich auf Kosten der Venen und nicht der Lymphgefäße! Auch das Tiefenwachstum des Krebses wird durch Venen begünstigt. Bei ausgesprochenem Venen- und Lymphgefäßkrebs

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 41, S. 505.
[2]) Beitr. zur pathol. Anatomie, Bd. 31, 1902, S. 513—35.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 41, S. 481.
[4]) Robin's Journ., 1865, p. 268.
[5]) Edinb. med. Journ. Juni 1892.
[6]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 37, 1891.

sind übrigens, nach den Beobachtungen Goldmann's, Metastasen äußerst selten, ein Umstand, auf den schon Virchow[1]) hingewiesen hatte.

Wir haben schon vorhin erwähnt, daß mancher Befund von Metastasen nur durch die Annahme eines retrograden Transports von Krebszellen, sei es auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen erklärt werden kann.

Die Lehre vom rückläufigen Transport ist zuerst im Jahre 1886 von Recklinghausen[2]) begründet worden. Angeregt zur Aufstellung dieser Hypothese wurde Recklinghausen durch den Befund von Metastasen auf den Herzklappen und eines Venenthrombus im Herzen.

Bestätigt wurde diese Theorie durch die Untersuchungen von Arnold[3]), der bei einem Mammakarzinom als einzige Metastase die krebsige Erkrankung des Sinus longitudinalis vorfand.

Arnold konnte auch experimentell nachweisen, daß z. B. schon bei mäßiger Dyspnoe Druckschwankungen eintreten, die einen rückläufigen Transport hervorrufen. Zu diesem Zwecke injizierte er eine Weizengrießaufschwemmung in die Vena jugularis eines Tieres. Die Grießkörner liegen nicht frei im Lumen des Gefäßes, sondern haften an der Wand mittels einer dünnen Fibrinschicht und werden durch die rückläufige Welle um ein Stück weiter zurückgebracht (stationsweises Vorrücken!). Es kann aber auch eine auf einmal sich vollziehende Verschleppung von Zellen stattfinden.

Ribbert[4]) jedoch bezweifelte, daß es sich hierbei um einen rückläufigen Venenstrom handle; denn er glaubte beobachtet zu haben, daß korpuskuläre Elemente mit jedem Pulsschlage eine kleine Strecke weit zurückgetrieben werden.

Ernst[5]) aber stellte sich vollkommen auf die Seite Arnold's, und die Behauptungen dieser beiden Forscher wurden auch durch eine Beobachtung von Grünbaum[6]) unterstützt. Dieser Autor fand Metastasen in der Vena pulmonalis, die von einem karzinomatös erkrankten, aber nicht ulzerierten Ovarium ausgingen. Dieser Prozeß ist nur dadurch zu erklären, daß Zellen aus der Vena cava inf. durch das Atrium dextr. mittels rückläufigen Transports in die Vena pulmonalis verschleppt wurden.

Auch bei der Verbreitung der Krebszellen auf dem Lymphgefäßwege sind einzelne Metastasen, nach Arnold, nur durch solch einen rückläufigen Transport zu erklären. Bei einem Mammakarzinom fand er eine krebsige Erkrankung der Hals- und Bronchiallymphdrüsen vor. Von letzteren liefen Krebsstränge nach der Pleura pulmonalis beider Lungen. Diese Metastasen können nur durch einen rückläufigen Transport zustande gekommen sein.

Dieselbe Erklärung für das Vorkommen von Pleurametastasen bei

[1]) Vgl. auch Beneke: Schmidt's Jahrb., 1892 und Wölfler: Langenbeck's Archiv, Bd. 29, S. 1 und S. 754.

[2]) Vgl. Ulrich: Ziegler's Beiträge, Bd. 18 (daselbst auch vollständige Literatur). Vgl. auch Vogel (Schüler Recklinghausen's): Virchow's Archiv, Bd. 125, S. 49 und Thormahlen (Schüler von Orth): Über sekundären Lungenkrebs. I.-D. Göttingen 1885.

[3]) Virchow's Archiv, Bd. 124, 1891.

[4]) Zentr.-Bl. f. Pathologie, 1897, Bd. 8.

[5]) Über rückläufigen Transport von Geschwulstteilen in Herz- und Lebervenen: Virchow's Archiv, Bd. 151, 1898, p. 69.

[6]) Przeglad lekarski, 1893, Nr. 27/28.

primärem Lungenkrebs gab auch F. Siegert[1]). Die krebsige Entartung der Lymphbahnen entsteht, nach Siegert, durch eine retrograde Lymphströmung, infolge von Verlegung der Lymphknoten des Hilus durch krebsige Infiltration. Die Pleuralymphgefäße anastomosieren mit denen der Lunge.

Dieselbe Anschauung vertrat auch Vierth[2]). Ebenso verteidigte auch A. L. Dupraz[3]), auf Grund seiner exakten, histologischen Untersuchungen über den Magenkrebs, die Lehre von dem Zustandekommen von Metastasen mittels rückläufigen Transports in den Lymphbahnen.

Nach den Untersuchungen dieses Autors dringen die Epithelien in die Submukosa ein und vermehren sich dort sehr schnell. Von hier aus steigen sie in aufsteigender, retrograder Bahn nach der Schleimhaut zurück, wo sie sekundäre Knoten bilden, die sich beim weiteren Wachstum mit dem primären Herd vereinigen. Die erweiterten Lymphbahnen der Mukosa begünstigen das Vordringen der Neubildung von unten nach oben. Zirkulationsstörungen in den Lymphbahnen sprechen, nach Dupraz, zugunsten der Hypothese einer Umkehrung des Lymphstroms, nach Ausbreitung in der Submukosa.

Die Lehre Recklinghausen's von dem Zustandekommen von Metastasen mittels retrograden Transports von Geschwulstzellen, sei es auf dem Venen- oder Lymphgefäßwege, ist also durch viele einwandfreie Beobachtungen erwiesen und durch die Angriffe Ribbert's nicht erschüttert worden.

Es fragt sich ferner, in welchem Stadium werden die Krebszellen verschleppt, und unter welchen Bedingungen bleiben dieselben haften und entwickeln sich zu Metastasen?

Nach Fabre-Domergue[4]) nun können nur die jungen Zellen, die mit ihren Nachbarzellen noch nicht fest verbunden sind, verschleppt werden. Fabre-Domergue hat diese jungen Zellen in einer Drüse (sekundärer Infekt!) bei einem primären Zungenkrebs genauer untersuchen können und in ihnen die epithelioide Zelle der älteren Autoren erkannt. Sie haben große Ähnlichkeit mit den Lymphzellen.

R. Beneke[5]) suchte nun zu erforschen, unter welchen Bedingungen die verschleppten Krebszellen haften und zu Metastasen sich entwickeln. Nach der Ansicht dieses Forschers wachsen die metastasierten Geschwulstelemente nicht so ohne weiteres, sondern finden Hemmungen — altruistische Beziehungen — z. B. zum Bindegewebe. Ein in eine seröse Höhle metastasiertes Oberflächenepithel überwächst nicht einfach die ganze Höhle, wie man zunächst erwarten sollte, sondern es entstehen regelmäßig Knotenbildungen, als Ausdruck des die freie Entfaltung hemmenden Eingreifens der von der Serosa neugebildeten Stromaelemente!

Da, wo Metastasen sich frei entwickeln, ohne auf Bindegewebe aufzusitzen, bilden sie Zystenformen, im Blute aber Blasen.

Dieser Vorgang beruht auf dem Gesetze, daß die Oberflächenepithelien nach zwei Dimensionen wachsen, um Platten und nicht Ballen zu bilden.

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 134, 1893, S. 287.
[2]) Ziegler's Beitr., Bd. 18, S. 515.
[3]) Contribution à l'étude anatomo-pathologique du Carcinome de l'estomac. I.-D. Génève 1891. (Von der Genfer med. Fakultät preisgekrönte Arbeit.)
[4]) l. c. S. 373.
[5]) Über freies Wachstum metastatischer Geschwulstelemente in serösen Höhlen (Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 64, 1899, S. 237).

Die Epithelzellen stehen im festen Verbande zueinander und dulden nicht das Heraustreten einer Zelle.

Goldmann hatte nachgewiesen, daß das Karzinom schon sehr frühzeitig in die Blutbahn einbricht, und er hatte keine Erklärung dafür gefunden, weshalb nicht jedesmal nun allgemeine Karzinose entsteht.

Petersen[1]) glaubt den Grund für das Ausbleiben einer derartigen allgemeinen Karzinose in dem Umstand zu finden, daß der Boden zur Weiterentwicklung der Zellen nicht geeignet sei und erst durch untergegangene Karzinomzellen gedüngt sein müsse.

Petersen beobachtete selbst zwei dem Untergange geweihte metastatische Karzinomalveolen bei einem primären Skrotalkrebs, und er ist der Ansicht, daß die Karzinomzellen, die dem höher differenzierten Epithel entstammen, an ihren Nährboden höhere Ansprüche stellen und nur dort haften, wo der Lymphstrom gleichsam durch die Epitheltoxine getränkt ist. Die aus dem anspruchslosen Bindegewebe hervorgehenden Sarkomzellen dagegen haften überall, wohin der Blutstrom sie schwemmt.

Daß nicht alle verschleppten Tumorzellen sich zu Metastasen entwickeln, konnte auch M. B. Schmidt[2]) beobachten, der bei Lungenmetastasen, ausgehend von einem Magenkarzinom, vielfach regressive Prozesse konstatieren konnte. In einem Falle waren als Residuen der alten Krebszellenembolien nur zahlreiche Thromben ohne Epitheleinschlüsse vorhanden*).

Als Ergebnis aller dieser Untersuchungen können wir also die Tatsache ansehen, daß die Krebszelle eine biologisch veränderte Epithelzelle ist. Wodurch nun diese Änderung des Charakters der Epithelzelle bedingt sein könnte, soll uns in dem nächsten Abschnitt beschäftigen.

[1]) Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 34, 1902, S. 682—702.

[2]) Über Krebszellenembolien in den Lungenarterien. (Verhandlungen der Deutschen Naturforscher, 1898, p. 11.)

*) In bezug auf die weitere Entwicklung der Metastasenlehre wird auf unsere Ausführungen im Bd. II, S. 354ff. verwiesen.

VII.

Die parasitären Theorien.



Allgemeine Betrachtungen über die parasitäre Ätiologie des Krebses.*)

Die Kontagiosität des Cancers. Direkte und indirekte Übertragbarkeit. Die Kontaktinfektion. Cancer à deux. Unfreiwillige Experimente (Impfmetastasen!). Systematische Impfexperimente. Geschichtliche Übersicht über die bisherigen experimentellen Untersuchungen. Kritische Würdigung der Experimente. Foulerton's Vitaltheorie.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung gesehen, daß das Hauptbestreben aller Krebsforscher zunächst darauf gerichtet war, den Krebs histologisch und histogenetisch zu ergründen, wir haben ferner gesehen, daß das Ergebnis aller dieser Bemühungen die Erkenntnis war, daß es sich beim Karzinom um eine epitheliale Neubildung handle, und daß die Krebszelle eine biologisch veränderte Epithelzelle darstelle.

Aber, wodurch diese Epithelzelle biologisch verändert wird, darüber haben alle erörterten Theorien eine genügende Erklärung nicht geben können. Die bisherigen Theorien suchten das ätiologische Moment, teils in histologischen (Thiersch), teils in entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen (Cohnheim, Boll).

Aber trotz der aufgewandten Mühe konnte man eine allgemeingültige Erklärung für das plötzliche, schrankenlose Wuchern der Epithelialzellen nicht finden.

Man stand diesem Problem ratlos gegenüber. Als aber die Errungenschaften der Bakteriologie das Dunkel so vieler, bis dahin ätiologisch rätselhafter Krankheiten aufklärten, da griff man auch zu diesem Hilfsmittel, um die eigentliche Natur der Krebskrankheit zu erkennen.

Man hatte Gründe genug, auch den Krebs zu den Krankheiten zu rechnen, die einer parasitären Ursache ihre Entstehung verdanken.

Zunächst waren es klinische Beobachtungen allgemeiner Natur, die Veranlassungen gaben, den Cancer als eine kontagiöse Krankheit anzusehen.

---

*) Wir bemerken, daß wir an dieser Stelle nur den geschichtlichen Entwicklungsgang dieser Theorie schildern. In bezug auf die neueren, parasitären Theorien und experimentellen Untersuchungen, insofern sie auf parasitärer Grundlage beruhen, haben wir bereits in den anderen Bänden berichtet. Wir verweisen insbesondere auf Bd. II, S. 56 ff.; Bd. III_1, S. 234, 246, 263, 286 usw.; Bd. III_2, S. 515 ff., und wir werden bei einer Neubearbeitung auf die Forschungen der jüngsten Zeit noch zurückkommen.

Im Rahmen dieser Abhandlung werden wir nur kurz die neuesten Ergebnisse auf diesem Gebiete erwähnen, soweit sie in den Entwicklungsgang dieser Lehre sich einfügen lassen.

Wir haben gesehen, daß schon die alten Autoren den Krebs für ansteckend hielten, sobald er ulzeriert wäre. Als das infizierende Agens sah man in alten Zeiten den „Vapor“ an, der aus den zerfallenen Geschwüren ausströmte.

In diesem Sinne äußerte sich z. B. Zacutus Lusitanus[1], der auch beobachtet haben wollte, daß drei Knaben von ihrer krebskranken Mutter infiziert wurden. Auch Tulpius[2] berichtet über ähnliche Fälle von direkter Übertragbarkeit des Krebses auf andere Menschen.

Im 17. und 18. Jahrhundert hielt man den Krebs für ebenso ansteckend, wie die Phthisis[3]. Wir haben auch schon erwähnt, in welcher Weise sich die Autoren aus dieser Zeitepoche über die Kontagiosität des Cancers äußerten. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die Aussprüche von Schumacher[4] und Nicolai[5]. Letzterer berichtet, daß zwei Personen, die Krebssaft getrunken hätten, gestorben wären.

Ebenso erzählt Peter Bierchen[6], daß ein Handwerker in Nottingham, der seiner an einem Mammakarzinom erkrankten Frau die Brüste aussaugte, selbst an Gaumenkrebs erkrankt wäre. Allerdings betont Junker[7], daß der Krebs nur dann ansteckend sei, wenn Krebsmaterial auf eine von Oberhaut defekte Stelle kommt.

Auch zur Zeit der Blastemtheorie war man allgemein geneigt, den Krebs für eine äußerst ansteckende Krankheit zu halten.

Lebert[8] z. B. vertrat die Ansicht von der Kontagiosität des Cancers und wurde darin bestärkt durch den Befund bei einem Fötus, dessen Mutter an Carcinoma peritonei gestorben war, und dessen Bauchfell selbst mit grauen, gelatinösen Massen bedeckt war, die Lebert zwar nicht genauer untersucht hatte, aber doch für krebsig hielt.

Eine ähnliche Beobachtung aus der ersten Epoche der Zellularpathologie, nämlich die Mitteilung von Friedreich[9], die wir schon wiederholt zu besprechen Gelegenheit hatten[10], wurde ebenfalls von vielen Autoren zu dieser Zeit als Beweis für die Infektiosität des Cancers angeführt.

Die Ansicht von der Übertragbarkeit des Krebses, sei es indirekt durch Gebrauchsgegenstände, die mit Krebsmaterial verunreinigt waren, oder direkt von Mensch auf Mensch, ist auch in der neueren Zeit von vielen Autoren vertreten worden. Man hielt sogar die Wohnung, in der ein Krebskranker gewohnt hat, oder gestorben war, für infiziert und verlangte die Desinfektion der Räume. Sagt doch z. B. Gueillot[11]: „Une maison, où un cancéreux a succombé, est contaminée et doit être desinfectée.“

Über eine größere Zahl von derartigen Beobachtungen von indirekter

[1]) Vgl. l. c. S. 53 (Prax. Med. admirand. Lib. I, Observ. 124).
[2]) Vgl. l. c. S. 52 (Observat. Med., Lib. IV, cap. 8). Ausführliche Mitteilung siehe im Bd. II, S. 57 Anm.
[3]) Vgl. O. Gueillot: La Contagion du Cancer: Gaz. des hôp., Nr. 129, 1892. Vgl. auch Bd. II, S. 56 Anm.
[4]) Vgl. l. c. S. 74.
[5]) Vgl. l. c. S. 78.
[6]) Vgl. Graf: Über das Carcinom usw. Arch. f. klin. Chir., Bd. 50, p. 144. Vgl. auch S. 79.
[7]) Conspectus Chirurgiae. Halle 1731. p. 308.
[8]) l. c. S. 134, p. 590.
[9]) Virchow's Archiv, Bd. 36, p. 465.
[10]) Vgl. S. 249 und 343.
[11]) La question du Cancer Union méd. du Nord Est, 15. 2. 1891.

Übertragung des Krebses berichtete besonders R. Budd[1]). Dieser Autor will beobachtet haben, daß Männer an Krebs der Unterlippe erkrankten, die Pfeifen von anderen, mit Lippenkrebs behafteten Personen benutzt hätten, auch soll eine Wärterin, die die Verbandstoffe von Krebskranken gewaschen hätte, sich infiziert haben, ferner will derselbe Autor die Wahrnehmung gemacht haben, daß fünf Ärzte auf diese Weise infiziert worden wären.

Allerdings hatte man, fußend auf den Fortschritten, die man in neuerer Zeit in bezug auf das Wesen der Infektionskrankheiten und auf die Art ihrer Übertragung gemacht hatte, angenommen, daß der Krebs nicht, wie die älteren Autoren meinten, durch seinen Vapor ansteckend wäre, sondern daß der Krankheitserreger des Krebses hauptsächlich durch Kontaktinfektion wirke.

Man stützte sich bei dieser Theorie auch hauptsächlich auf die Beobachtung, daß häufig Personen, die in innigem Verkehr mit krebskranken Individuen stehen, gleichfalls an Krebs erkranken. Diese Erscheinung wollte man oft bei Ehegatten, von denen der eine Teil krebskrank war, beobachtet haben. Man bezeichnete diese Art von Krebserkrankung als „Cancer à deux".

Abgesehen von vereinzelten Beobachtungen aus der älteren Literatur, hat zuerst Hall[2]) eine größere Zahl (8 Fälle!) derartiger Fälle, wo ein Gatte den anderen mit Krebs infiziert haben soll, veröffentlicht. Dann hat Tross[3]) eine größere Zahl von Beobachtungen aus der Literatur zusammengestellt, und Martin[4]) hat siebenmal eine derartige Ansteckung beobachtet.

In den meisten Fällen handelte es sich um eine Erkrankung des Mannes an Peniskarzinom, wenn die Frau an einer karzinomatösen Affektion des Genitaltraktus litt.

Krebs des Ovariums bei einer Frau und Darmkrebs beim Gatten, und Speiseröhrenkrebs bei beiden Ehegatten beobachtete Radestock[5]), der sich diese Art von Cancer à deux nur durch direkte Übertragbarkeit erklären kann. Außer vielen anderen Autoren (z. B. Serkowski und Maybaum[6])), vertrat besonders Behla[7]) den Standpunkt von der Infektiosität und der direkten Übertragbarkeit des Krebses auf andere Personen.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die gesamte Kasuistik auf diesem Gebiete anzuführen. Besonders in den Schriften von Behla finden wir eine große Zahl derartiger Fälle von Cancer à deux genauer beschrieben*).

Einen Fall von Übertragung eines Krebses von einem Hunde auf seinen Herrn, der ihn pflegte und ½ Jahr später selbst am Gallenblasenkrebs erkrankte, hat Clemm[8]) veröffentlicht.

[1]) Is cancer contagious? (Lancet 1887. p. 1091.)

[2]) Medical News. Oct. 1885.

[3]) Beiträge zur Frage über die Übertragbarkeit des Krebses. I.-D. Heidelberg 1887. Vgl. auch die Kasuistik im Aprilheft des „The Practitioner", 1899.

[4]) Boston. med. Journal. 20. Aug. 1894.

[5]) Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 22.

[6]) Deutsche Mediz. Zeitung. 15. Sept. 1894.

[7]) Vgl. über die verschiedenen Arbeiten auf diesem Gebiete die angeführten Schriften des Autors in seiner: „Carcinomliteratur", Berlin 1901 (259 S. 8°); enthält die Titel von etwa 5500 Publikationen über Krebs seit dem Jahr 1875. Vgl. auch Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 26.

*) Näheres über den „Cancer à deux" siehe im Bd. II, S. 58ff.

[8]) Die medizinische Woche, 1901, 39.

Eine kritische Würdigung der angeführten Fälle behalten wir uns für späterhin vor. Hier handelt es sich bloß um eine allgemeine Erörterung der Gesichtspunkte, die Veranlassung gaben, den Krebs für eine parasitäre Krankheit zu halten.

Außer den eben erwähnten Berichten über Cancer à deux, finden wir jedoch auch noch Beobachtungen von Kontaktinfektionen an dem krebskranken Individuum selber.

Schon Lücke[1]) hatte ein schönes Beispiel von einer derartigen Kontaktinfektion bei demselben Individuum beschrieben.

Kaufmann[2]) beobachtete, daß bei einem Manne mit einem Kankroid des Handrückens sich ein Karzinom der Konjunktiva entwickelte, das nur durch solch eine Kontaktinfektion entstanden sein kann, da der Kranke sich häufig mit der krebskranken Hand das Auge zu reiben pflegte.

Ziemlich oft konnte man auch beobachten, daß an solchen Stellen, die sich häufig berühren, eine Krebsentwicklung stattfindet, wenn der eine Teil krebsig erkrankt war.

So konnte z. B. Bergmann[3]) die Erkrankung der Oberlippe bei einem Karzinom der Unterlippe beobachten, und eine Erkrankung der gegenüberliegenden Seite bei einem Vaginalkrebs sah Thorn[4]).

Einen Fall von sekundärem Magenkrebs, der zu den größten Seltenheiten gehört, bei primärem Krebs des Ösophagus, beschrieb Ely[5]). Da Blut- und Lymphgefäße vom Magen abführen, kann die Magenerkrankung nur durch eine Kontaktinfektion entstanden sein. Auf dieselbe Ursache führt auch Emil Fischer[6]) die sekundäre Krebserkrankung der Scheide bei einem primären Uteruskrebs zurück.

Mehrere gute Beispiele von derartigen Kontaktinfektionen resp. Autoinokulationen führte auch Kirmisson[7]) an.

Sehr eingehend beschäftigte sich mit dieser Frage Gustav Fütterer[8]), der in einem Falle von ulzerierendem Plattenepithelkrebs des Ösophagus eine Loslösung von Zellen beobachtete, welche, in die Mukosa der Regio cardiaca durch Druck eingepflanzt, wieder zur Entwicklung eines Plattenepithelkrebses führten.

Es können sich also, nach Fütterer, Zellen, die vollkommen aus ihrem Verbande losgelöst und für einige Zeit ihrer Ernährung beraubt sind, weiter entwickeln, wenn sie in fremde Gewebe überpflanzt werden.

Nach Fütterer sind es im ganzen nur sechs Fälle, bei denen man beobachtet hat, daß Zellen, die von einem höher gelegenen Krebse des

[1]) Lehre von den Geschwülsten: Pitha-Billroth's Handbuch, S. 51.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 75, S. 317. Vgl. auch die Beurteilung dieses Falles von seiten Bucher's, ibidem, S. 325.

[3]) Deutsche med. Wochenschr., 1887, Nr. 45.

[4]) Zentralblatt f. Gynäk., 1894, S. 87.

[5]) Americ. med. Journ. Juni 1890.

[6]) Zeitschr. für Geburtshilfe und Gynäk., XXI, 1891, p. 185. (Daselbst auch genauere Literaturangaben!)

[7]) Im Dictionnaire Dechambre. Vgl. auch Verneuil et Kirmisson: Étude critique sur quelques points de l'histoire des néoplasmes: Revue de Chirurgie, 1884 und Bullet. méd., Paris 1888, II, 567. Vgl. auch Hugo Erbse: Über die Entstehung sekundärer Krebsgeschwülste durch Implantation. I.-D. Halle 1884 und P. Kraske: Über die Entwicklung sekundärer Krebsgeschwülste durch Impfung (Chir. Zentralblatt, XI. 48). (Aspiration von karzinomatösen Ösophaguspartikelchen in die Bronchien und Entwicklung von Karzinomen an diesen Stellen. Im anderen Falle Beobachtung von zwei sekundären Knoten unterhalb eines Carcinoma recti, die durch gesunde Schleimhaut vom Primärherde getrennt waren.)

[8]) Über die Ätiologie des Carcinoms usw. Wiesbaden 1901.

Digestionstraktus stammten, in die Schleimhaut des Magens eingepflanzt, zu Kontaktinfektionen Veranlassung gaben[1]).

Die Gründe, weshalb es in diesen Fällen sich um keine Metastasen handeln kann, sind, nach Fütterer, folgende:

1. Besteht makroskopisch keine Verbindung zwischen dem primären und sekundären Herd; 2. zwischen den Lymphgefäßen des Ösophagus und des Magens gibt es keine direkte Verbindung; 3. sind Metastasen im Magen äußerst selten (sonst waren Metastasen in den betreffenden Fällen nirgends zu konstatieren); 4. handelt es sich um mechanische Verhältnisse, und zwar um enge Stellen, wo die Zellen hineingedrückt werden.

Auf die sonst noch angeführten Beweise für die Kontagiosität des Cancers — auf die epidemische und endemische Ausbreitung desselben — auf die Krebshäuser usw. kommen wir späterhin zurück (vgl. Bd. III_1, S. 5ff.).

Die bisher mitgeteilten Beobachtungen waren nur allgemein klinischer Natur und ließen einen bindenden Beweis für die Kontagiosität des Krebses noch nicht zu. Die Beziehungen der multiplen, primären Karzinome und der Rezidive zur Infektionstheorie des Krebses haben wir bereits (S. 321) erörtert.

Um nun den Beweis der Kontagiosität zu erbringen, mußte man das Experiment zu Hilfe nehmen.

Man hatte schon in früheren Zeiten durch unfreiwillige Experimente die Beobachtung von der Übertragbarkeit des Krebses gemacht. Wir verweisen nur auf die schon an einer anderen Stelle erwähnten Erfahrungen von J. Reincke[2]), der in den Punktionskanälen, nach Punktion eines auf karzinomatöser Basis sich entwickelnden Aszites, in zwei Fällen eine Krebsentwicklung beobachtet hatte.

Bestätigt wurden diese Befunde bald darauf auch von Quincke[3]) und Unverricht[4]), und in neuerer Zeit von Podak[5]), der die Entwicklung vom Karzinomknoten bei karzinomatöser Pleuritis in den Punktionsöffnungen ebenfalls beobachtete.

Aber auch bei größeren operativen Eingriffen kommen derartige, unbeabsichtigte Überimpfungen von Krebsmaterial in gesundes Gewebe mit Entwicklung von Krebsknoten vor.

Auf derartige, sicher beobachtete, klinische Erscheinungen hat zuerst G. Winter[6]) die Aufmerksamkeit gelenkt. Derartige Impfmetastasen bei operativen Eingriffen wurden dann ziemlich häufig beobachtet.

So berichtet z. B. Weil[7]) über das Auftreten eines Rezidivs in der Vulva nach Operation eines Portiokarzinoms. Ein Zusammenhang des Scheidenepithels mit den Epithelnestern des Krebsgewebes war nicht

---

[1]) Klebs (Handbuch, 1869, p. 190) = drei Fälle. Haren Normann: Virchow-Hirsch, Jahresbericht, 1882, p. 286. H. Beck (Prager Zeitschr. für Heilk., 1884). Hecktoen (Semi Annual Report of Cook Hosp., Chicago 1890).

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 51, S. 391. Vgl. auch S. 255.

[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 16, (1875), S. 137.

[4]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 4, S. 79.

[5]) Verein f. wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg, 17. Mai 1897. Vgl. auch die ältere Mitteilung von Brieger (Charité-Annalen, 1884, Bd. 8), wo nach Laparotomie bei einem 19jährigen Mädchen wegen Carcinoma ovarii die ganze Narbe späterhin krebsig infiltriert wurde.

[6]) Zentralbl. f. Gynäkol., 1892, II und: Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., 1893, Bd. 27, p. 101.

[7]) Prager med. Wochenschr., 1893, Nr. 6. Vgl. auch Schopf (Wiener klin. Wochenschr., 1891, Nr. 45).

nachweisbar. Der Bau des rezidivierenden Karzinoms war jedoch derselbe, wie der des primären Uteruskrebses. Weil konnte sich dies Rezidiv nur dadurch erklären, daß während der Operation eine Verletzung der Scheide durch Kugelzangen und Überimpfung von Krebsmaterial in gesundes Gewebe stattgefunden haben müsse.

Auch Niebergall[1]) berichtete über eine ähnliche Beobachtung. Nach der Exstirpation des karzinomatösen Uterus entwickelte sich, 14 Monate später, am Introitus ein Rezidiv, das deutlich den Bau des Drüsenkrebses zeigte. Auch hier kann es sich nur um ein Impfrezidiv gehandelt haben.

Schon diese unbeabsichtigten Experimente zeigten, daß der Krebs übertragbar wäre.

Es handelte sich nunmehr darum, nachzuweisen: Unter welchen Bedingungen ist der Krebs übertragbar, und welcher Natur ist das überimpfte Agens?

Die Lösung dieser beiden Fragen beschäftigt zurzeit die Krebsforscher aller Länder. Wäre dies Problem gelöst, dann würde auch die bisher ungelöste Frage von der Ätiologie des Krebses beantwortet werden können.

Die Pathologie des Krebses würde unserem Verständnis näher gebracht, und für die Therapie würden sich vielleicht neue und aussichtsreiche Wege zeigen.

Man hatte eine ganze Reihe von Krankheiten, deren Wesen bis dahin unbekannt war, auf dem Wege des Experiments genauer erforschen können.

Allerdings hatte man bei den Infektionskrankheiten immer zuerst den Erreger zu finden sich bemüht, und erst dann durch weitere Impfungen die Natur dieses Lebewesens zu erforschen gesucht.

Aber, da man beim Krebs den eigentlichen Erreger nicht kannte, bemühte man sich zunächst auf experimentellem Wege, durch Impfungen mit Krebsmasse überhaupt, den Nachweis zu erbringen, daß auch der Krebs zu den überimpfbaren Krankheiten gehöre, und erst dann suchte man nach dem eigentlichen Krebserreger.

Wir müssen nun bei der Erörterung der methodisch ausgeführten Experimente zwei große Zeitepochen voneinander trennen, nämlich solche Experimente, die in der vorantiseptischen Zeit ausgeführt wurden, und solche, welche in neuerer Zeit auf antiseptischer resp. aseptischer Grundlage vorgenommen wurden.

Es ist uns kein sicherer Beweis dafür erbracht, daß man schon im Altertum, als noch die Theorie von der „Atra bilis" das Krebsproblem beherrschte, ein derartiges Impfexperiment von Mensch auf Tier oder von Tier auf Tier vorgenommen hätte.

Erst zur Zeit der Lymphtheorie finden wir den hervorragenden Krebsforscher Peyrilhe als ersten mit dieser Aufgabe sich beschäftigend. Wie wir gesehen haben (vgl. S. 67), ist dessen Experiment, Krebsflüssigkeit in die Wunde eines Hundes einzubringen, um wieder Krebstumoren zu erzeugen, mißglückt.

Aus dieser Periode stammen auch noch die Experimente von Dupuytren (vgl. S. 95) (Uebertragungsversuche von Mensch auf Tier)

[1]) Archiv f. Gynäkol., Bd. 52, p. 491. Vgl. auch E. Kaufmann: Adenoma malignum und Bemerkungen über Impfmetastasen in der Vagina: Virchow's Archiv. Bd. 154, p. 1. Pfannenstiel: Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 28, Heft 2 (daselbst auch Literaturangaben).

und Alibert und Biett (vgl. S. 102 und 167 Anm.), die sich und ihren Schülern Krebsjauche einimpften — jedoch alle mit negativem Erfolge.

Das erste, mit Erfolg ausgeführte Experiment der Übertragung von Krebs auf Tier gelang, wie wir gesehen haben (vgl. S. 167), dem genialen Langenbeck.

Obwohl noch der Blastemtheorie huldigend, hat Langenbeck, im Gegensatze zu den bisherigen Experimentatoren, nicht fauligen, sondern instinktmäßig frischen Krebssaft in die Arteria femoralis eines Hundes eingespritzt und Krebsknoten in der Lunge hervorrufen können.

Wir haben an derselben Stelle auch schon die Experimente von Follin, Lebert und Velpeau (vgl. S. 167) erwähnt, die gleichfalls ein positives Ergebnis gehabt haben, wir haben auch auf die Schlußfolgerungen hingewiesen, die die Krebsforscher damals aus diesen gelungenen Experimenten gezogen haben.

Als Virchow's Zellularpathologie auf die Krebspathologie ihren befruchtenden Einfluß geltend machte, bemühte man sich auch zu dieser Zeit die Krebsfrage auf experimentellem Wege zu lösen.

Ebenso wie die Autoren früherer Zeitepochen, experimentierten zur Zeit der zellularpathologischen Strömung besonders C. O. Weber[1]. Billroth[2]) und Goujon[3]). Aber alle diese Experimente entbehrten der wissenschaftlichen Grundlage und beruhten nur auf grober Empirie.

Weber injizierte Markschwammmasse in die Vene eines Hundes und will einen Markschwamm an der Injektionsstelle hervorgerufen haben.

Billroth hingegen konnte bei neun Impfungen von Geschwulstteilen des Menschen in die Blutbahn des Hundes nur ein einziges Mal in der Lunge des Tieres einige graue, aus Bindegewebsfasern bestehende Knötchen nachweisen, deren krebsige Natur Billroth aber selbst anzweifelte.

Goujon injizierte weißen Ratten Enzephaloidmasse unter die Haut. Zwei Monate später fand er am Sternum des Tieres einen mandelgroßen Tumor, dessen mikroskopische Untersuchung Epithelzellen mit mehreren Kernen und Fetttröpfchen aufwies. Goujon hielt diesen Tumor für ein Karzinom. Auch in zwei anderen Fällen will Goujon positive Ergebnisse durch Überimpfungen erzielt haben.

Es würde zu weit führen, nun alle die Experimente aus dieser Zeit anzuführen, die ergebnislos verliefen[4]), wir wollen hier nur die Experimente erwähnen, die E. Lang[5]) auf der Basis der Virchow'schen Lehre von der Heterologie und Heterotopie resp. Heterochronie des Krebsgewebes angestellt hat.

Aber alle Experimente — Implantation verschiedener Gewebe auf heterotopen Boden, oder Überpflanzung von Geweben ganz junger Tiere auf ältere (Heterochronie!) beim Hunde, verliefen resultatlos.

[1]) Chirurgische Erfahrungen und Untersuchungen, 1859, p. 289.
[2]) Wiener med. Wochenschr., 1867, 72.
[3]) Études sur quelques points de Physiologie et d'Anatomie pathol. Thèse Paris 1866. Vgl. auch Journ. de l'Anat. et de la Physiol., 1867, Nr. 3.
[4]) Vgl. Doutrelepont: Versuche über die Übertragung der Karzinome von Tier auf Tier (Virchow's Archiv, Bd. 45, 1869, S. 501). Schottelius: Mitteilungen aus dem Pathol. Institut zu Marburg, 1881. Senger: Berliner klin. Wochenschr., 1888, 25 u. a.
[5]) Die Ätiologie von bösartigen Geschwülsten (Wiener med. Presse, 1879, S. 509).

Dieses, vom zellularpathologischen Standpunkte aus, auf wissenschaftlicher Grundlage unternommene, erste Experiment war also auch mißglückt.

Betrachten wir nun die bisher angeführten Experimente, die ein positives Resultat ergaben, etwas kritischer, so haben schon gleich nach der Veröffentlichung dieser Ergebnisse einzelne Forscher Bedenken gehabt, diese Experimente als Beweis für die Übertragbarkeit resp. parasitäre Ätiologie des Krebses anzusehen.

Schon Bruch[1]) betrachtete den Langenbeck'schen Versuch mehr als eine Transplantation von Krebszellen, wie als eine Impfung.

Récamier[2]) sprach sich ebenfalls gegen die Kontagiosität resp. Überimpfbarkeit des Krebssaftes aus und legte den Experimenten von Alibert und Biett gar keinen Wert bei, da sie höchst unvollkommen angestellt und beschrieben wären.

Auch Virchow[3]) unterwirft die Ergebnisse des Langenbeckschen Experiments, das bisher immer als das beweiskräftigste angesehen wurde, einer strengen Kritik. Nach der Zeichnung von der mikroskopischen Zusammensetzung der gefundenen Lungenknoten bei dem Versuchstiere haben diese Tumoren, nach Virchow, eher Ähnlichkeit mit spontanen Krebsformen, wie er sie bei Hunden öfters beobachtet hat, als mit menschlichen Krebselementen.

Auch die Weber'schen Experimente sind nicht beweiskräftig. Denn in dem einen Falle verschwanden allmählich die wuchernden Massen und die Wunde vernarbte, ein Umstand, der gegen die Krebsnatur des Tumors spricht.

Bei der Beurteilung der auf experimentellem Wege erzeugten Tumoren muß man nun sehr vorsichtig sein; denn nur eine genaue, mikroskopische Untersuchung gibt darüber Aufschluß, ob man es mit einer krebsigen Neubildung zu tun hat oder nicht.

Man konnte z. B. durch intravenöse Injektion von einer Krotonölemulsion Tumoren erzeugen, die wohl den Krebstumoren ähnlich sahen, aber doch keine waren.

Trotzdem behauptete aber z. B. Ledoux-Lebard[4]), daß es ihm gelungen wäre, durch intravenöse Injektion einer Krotonölemulsion Lungenepitheliome bei einem Hunde hervorzurufen. Es kann sich aber in diesem Falle nur um Pseudokrebse gehandelt haben.

Die ersten experimentellen Versuche auf antiseptischer resp. aseptischer Grundlage rühren nun von J. E. Alberts[5]) her.

Alberts injizierte ein in sterilisierter, physiologischer Kochsalzlösung von 38° Wärme emulgiertes Trachealkarzinom, das allerdings schon ulzeriert und erst einen Tag post mortem exstirpiert war, in die V. jugularis eines Hundes. Das Tier erkrankte an Anorexie, Diarrhöe, Fieber und Ikterus und ging im Koma zugrunde.

Die Obduktion ergab das Vorhandensein von grauen Knötchen in Lunge und Leber, die Alberts als septische Embolien auffaßte, wie es bei der Einspritzung von septischem Material nicht anders zu erwarten war.

---

[1]) Die Diagnose der bösartigen Geschwülste, 1847.

[2]) l. c. S. 105.

[3]) Geschwülste, I, S. 87.

[4]) Arch. génér. de Méd., 1885, I, p. 421.

[5]) Das Carcinom in histor. und experimentell-pathologischer Beziehung. Jena 1887. p. 183ff.

Alberts machte noch ein zweites Experiment, dessen Ausführung nunmehr auf streng aseptischer Grundlage beruhte. Er exstirpierte intra vitam aseptisch eine Karzinompartie, emulgierte dann den Tumor in sterilisierter Kochsalzlösung und injizierte diese Masse in die Vena jugularis eines Hundes. Das Tier blieb gesund. Die Obduktion ergab ein negatives Resultat, die injizierte Masse ist reaktionslos resorbiert worden.

Bei einem dritten Experiment nähte Alberts ein Stück aseptisch exstirpierten Karzinomgewebes unter aseptischen Kautelen in die Bauchwand eines Hundes ein. Die Wunde wurde vernäht, die Heilung erfolgte per primam, und der Hund blieb gesund. Die Obduktion wurde nach einem Monat vorgenommen. Der Tumor war von einer Bindegewebskapsel umgeben, der Inhalt war zerfallen und die Epithelzellen fettig degeneriert.

Ließ aber Alberts den Hund drei Monate lang am Leben, dann war der Tumor vollständig resorbiert, bis auf einen Bindegewebsstrang.

Auf Grund dieser negativen Ergebnisse seiner experimentellen Untersuchungen kommt nun Alberts zu dem Ergebnis, daß ein derartiges Experiment nur bei prädisponierten Individuen glücken könne. Es gehört, nach Alberts, eine spezifische Krebsdiathese, im Sinne Beneke's (vgl. S. 313), zur Hervorrufung von Krebstumoren auf experimentellem Wege. Alberts versuchte deshalb Hunde für diesen Zweck prädisponiert zu machen, indem er sie reichlich mit Fleisch und Kartoffeln fütterte; zu gleicher Zeit aber ließ er die Tiere auch sich wenig bewegen. Aber trotz aller dieser Vorbereitungen konnte er bei den Hunden auf experimentellem Wege kein Karzinom hervorrufen! —

Die Alberts'schen Experimente wurden einige Zeit später von E. Klebs[1]) an weißen Ratten wiederholt, denen aseptisch exstirpierte Karzinomteile vom Menschen in die Bauchhöhle implantiert wurden.

Das Ergebnis dieser Experimente war ein verschiedenes. Teilweise fand Klebs noch nach sechs Monaten einen Krebstumor in der Bauchhöhle der Tiere, oft aber war schon nach drei Tagen der Tumor vollständig resorbiert.

Klebs untersuchte nun die feineren Vorgänge der Einheilung resp. Resorption der implantierten Tumoren, deren Einzelheiten ich hier übergehe, — der Leser findet sie an der angegebenen Stelle genauer geschildert. — Das Ergebnis dieser Untersuchungen war jedenfalls die Tatsache, daß die meisten Epithelien des implantierten Karzinoms schon am dritten Tage zugrunde gingen. Es findet eine teilweise Plasmolyse, aber keine Karyolyse statt.

Die Wucherung der Epithelien, und zwar in Form der Mitose, ist bei Impfungen auf Ratten nur eine beschränkte und findet nur an solchen Stellen statt, an welche die Leukozyten der Ratte nicht mehr hingelangen, eine Beobachtung, die übrigens später von Fischl[2]), der die Einheilung der Krebspartikel bei Impfungen gleichfalls mikroskopisch genau untersuchte, bestätigt worden ist.

Die hyalinen Körper der Karzinome, die sich hierbei bilden, und die, wie wir späterhin sehen werden, von einigen Autoren als Parasiten angesehen wurden, hält Klebs für Exsudations- resp. Zellprodukte.

[1]) Deutsche med. Wochenschr., 1890, 32.
[2]) Fortschritte der Medizin, 1892, 1.

Aber, trotz der positiven Ergebnisse, die Klebs in einigen Experimenten erzielt hatte, hielt er diese Übertragungen doch nicht als beweiskräftig für die parasitäre Natur des Krebses, da es sich, seiner Meinung nach, nur um Zelltransplantationen handelt.

Die Frage, ob das Karzinom vom Menschen auf das Tier experimentell übertragbar wäre, wurde nun von einer großen Zahl von Forschern zu lösen versucht.

Schopf[1]) behauptete, daß ihm eine solche Übertragung auf einen Hund gelungen wäre.

Auch französische Forscher berichteten über derartige, positive Ergebnisse. Firket[2]) will bei weißen Mäusen ein positives Ergebnis gehabt haben, ebenso wollen Francotte und de Rechter[3]) bei zehn Mäusen durch Injektion von Krebssaft Tumoren hervorgerufen haben.

Viele experimentelle Untersuchungen, angeblich auch mit positivem Erfolge, stellten ferner Mayet[4]) und Boinet[5]) an. Ersterer will bei Mäusen durch subkutane Injektion der in Glyzerin aufgeschwemmten Tumormassen Tumoren erzeugt haben, die, nach seiner Ansicht, krebsiger Natur gewesen wären, letzterer konnte jedoch unter 40 intraperitonealen Impfungen nach 38 Tagen nur einmal krebsartige Tumoren im Peritoneum, in der Leber und im Zwerchfell konstatieren.

Aber in allen diesen Fällen ist es sehr fraglich, ob es sich bei den experimentell erzeugten Tumoren um wirkliche Karzinome und nicht um Granulationsgeschwülste gehandelt hat. Aus der Beschreibung der Befunde läßt sich dies nicht ersehen, zumal es ja auch für den geübten Mikroskopiker schon schwer ist, bei einer so kleinen Geschwulst, wie sie in der Regel bei derartigen Impfungen auftritt, zu entscheiden, ob es sich um eine Krebsgeschwulst handelt oder nicht.

Mayet war der erste Forscher, der bei seinen experimentellen Untersuchungen über die Übertragung von **menschlichen Karzinomen auf das Tier** (Maus) sich einer neuen Methode bediente, die er folgendermaßen beschreibt:

Les fragments (frisch exstirpierter Brustkrebs) sont plongés dans trois fois leur poids de glycérine pure. On agite fréquemment et on triture, et après une demi-heure, on ajoute six fois le poids du néoplasme d'eau distillée bouillie et refroidie à la temperature extérieur. Après une demi-heure de macération et d'agitation on filtre sur une double papier et on conserve dans un lieu frais ce liquide préparé suivant la méthode, préconisée par d'Arsonval pour les sucs organiques (moins la filtration sous pression d'acide carbonique).

Nach demselben Verfahren experimentierte auch Dagonet (Soc. de Biologie, 14. Juli 1903 u. Arch. de Méd. expérim. 1904, Nr. 3), der 15 Monate nach aseptischer Einspritzung von Material eines menschlichen Peniskarzinoms in die Bauchhöhle einer Ratte, die Entwicklung von Karzinomherden in der Umgebung des Magens beobachten konnte. Die Präparate wurden histologisch untersucht und als Karzinome festgestellt.

Indem wir auf die weiteren, diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen auf unsere Ausführungen in Bd. II, S. 66ff. verweisen, wollen wir an dieser Stelle nur noch die neueren Untersuchungen, die nach demselben Verfahren angestellt worden sind, hier noch kurz erörtern.

Fr. Keysser[6]) will in jüngster Zeit durch Verimpfung eines menschlichen Hodensarkoms bei einer Maus Karzinombildung erzielt haben (Metastase eines exstirpierten Hodensarkoms, vorher mit Autolysat behandelt).

---

[1]) Wiener klin. Wochenschr., 1891, 45.

[2]) Des greffes sarcomateuses en Series (Sem. méd., 1893, p. 8).

[3]) Bullet. de l'Académie de Médecine de Belgique, 1892, p. 999.

[4]) Effets de l'inoculation aux animaux du cancer humain, ou de produits cancéreux (Comptes rend. Acad. des Sc., 5. Juni 1893 und: Comptes rend. Soc. de Biol., 1894, p. 550).

[5]) Sem. méd., 1894, p. 274.

[6]) Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 114/1920, S. 730.

Tod der Maus erfolgte 9 Monate nach der Impfung. In der Leber und in der Milz wurden kleine Knötchen gefunden, die mikroskopisch sich als Sarkome erwiesen Bedingung für das Gelingen der Übertragung ist jedoch, nach Keysser, daß die zu überpflanzende Geschwulst durch Strahlenbehandlung in den Zustand höchster Reizwirkung versetzt wird, und ferner die Sensibilisierung bzw. Entspezifizierung des Tumors.

Auch die in jüngster Zeit von Lothar Heidenhain[1]) ausgeführten Experimente, die noch einer Nachprüfung unterzogen werden müssen, beruhen im großen und ganzen auf den hier angeführten Grundsätzen.

Heidenhain benutzte für seine experimentellen Untersuchungen, bei denen er in 128 Fällen (Mäuse!) ein positives Ergebnis erzielt haben will, geschlossene, aseptische Karzinome als Wärme- oder Gefrierautolysate (Näheres über die Technik siehe Original!).

Heidenhain glaubt die Erfahrung gemacht zu haben, daß das krebserzeugende Agens „Hitzebeständig" ist und eine Siedetemperatur 10—15 Minuten lang erträgt.

Durch Verimpfung von Derivaten menschlicher Karzinome, und zwar, sowohl von Primärtumoren, als auch von Metastasen, lassen sich bei der weißen Maus Sarkome und Karzinome erzeugen, ebenso durch Verimpfung von Derivaten menschlicher Sarkome.

Das aus dem Karzinom oder Sarkom des Menschen stammende Agens ist imstande, bei der weißen Maus in demselben Organ oder Gewebe Karzinome und Sarkome von verschiedenem histologischen Bau hervorzurufen.

Die Geschwülste entwickeln sich nicht an der Impfstelle selbst, sondern an einem beliebigen, im voraus nicht zu bestimmenden Ort, meist weit entfernt von der Impfstelle.

Das klinische Bild ist bei Mensch und Maus dasselbe (vgl. jedoch unsere Ausführungen im Bd. III_1, S. 316ff. über die Identizität von Tier- und Menschenkrebs).

Auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen erklärt Heidenhain die Krebskrankheit als eine Infektionskrankheit.

Auf die Berechtigung zu dieser Schlußfolgerung werden wir noch an einer anderen Stelle, bei Neubearbeitung des Bd. II zurückkommen!

Wir wollen an dieser Stelle nur kurz erwähnen, daß auch Bernhard Fischer-Wasels (Münchener med. Wochenschr., 1928, S. 949) sich absprechend gegen die Schlußfolgerungen Heidenhain's verhält, da Heidenhain der Forderung nicht entsprochen hat, daß die Impfgeschwulst am Orte der Einimpfung sich entwickeln und strukturell mit dem verimpften Ausgangstumor im allgemeinen übereinstimmen muß.

Nach Fischer hätte es sich bei den Heidenhain'schen Impftumoren um Spontantumoren gehandelt, die bei älteren Mäusen in einem großen Prozentsatz zu finden sind (vgl. auch Bd. III_1, S. 256ff.), zumal die Impfausbeute bei den Heidenhain'schen Experimenten nur 5—6% betrug. Derselben Ansicht ist auch W. Cramer (Twenty-sixht Annual Rep. 1927—28, London).

Wir wollen hier nur noch kurz hervorheben, daß die Entscheidung, ob es sich bei den experimentell erzeugten Tumoren durch Überimpfung von menschlichem Material auf Tiere um echte Karzinome bzw. Sarkome gehandelt hat, durchaus nicht einwandfrei erbracht worden ist.

Dagouet und Mauclaire, deren experimentelle Untersuchungen wir vorhin erwähnt haben, veröffentlichten späterhin[2]) eine zweite Serie von gelungener Übertragung von menschlichem Karzinom (Mastdarmkrebs) auf Ratten, doch bezweifelt D. v. Hansemann[3]) die Richtigkeit der Diagnose, es hätte sich nach den Abbildungen um einen „Tumor inflammatorius" gehandelt.

Ebenso kam auch Friedrich Fischl[4]) (vgl. auch S. 529) in jüngster Zeit auf Grund eigener Untersuchungen (Übertragung eines menschlichen Melanosarkoms auf Mäuse) zu dem Ergebnis, daß bei den Impfkarzinomen nur eine Scheineinheilung zustande kommt, aber nicht ein Weiterwachstum. Die Scheineinheilung besteht in einer durch reaktives Granulationsgewebe vor sich gehenden Resorption des Implantates, welches im Laufe der Zeit vollständig resorbiert wird.

---

[1]) Über das Problem der bösartigen Geschwülste. Eine experimentelle und theoretische Untersuchung. Berlin 1928, gr. 4°, 153 S. mit 141 Abbild. und: Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 26/1928, S. 492.

[2]) Arch. de Méd. expérim. 1904, Nr. 5.

[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. III, 1905, S. 155.

[4]) Ibidem, Bd. 18/1922, S. 285.

Einer der eifrigsten Vertreter der parasitären Theorie unter den französischen Forschern, J. F. Bosc[1]), versuchte gleichfalls das Karzinom vom Menschen auf Meerschweinchen und Hunde zu übertragen. Mit allen Vorsichtsmaßregeln stellte er diese Experimente an: Er operierte aseptisch, befreite die exstirpierten Stücke von Fett und benutzte für seine Impfungen große Stücke, die er in sterilisiertem Wasser, teils subkutan, teils intraperitoneal, bei den Versuchstieren injizierte. Nach 2—3 Monaten will Bosc im Netz der getöteten Tiere typische, karzinomatöse Tumoren beobachtet haben. Ja, er will sogar dann von diesen Tumoren Überimpfungen wiederum bis zur dritten Generation derselben Tierspezies mit Erfolg ausgeführt haben[2]).

Aber diesen wenigen, doch immerhin zweifelhaften Erfolgen, steht eine Menge Mißerfolge gegenüber, die, ebenso wie in der vorantiseptischen Zeit, auch in der aseptischen Ära zu verzeichnen sind. Ich erinnere hier nur an die Untersuchungen von Duplay[3]), Geißler[4]) u. a.

Die Übertragung des Karzinoms vom Menschen auf das Tier ist also bisher einwandfrei nicht nachgewiesen worden; die vorhin erwähnten experimentellen Ergebnisse von L. Heidenhain sind, wie wir gesehen haben, bisher nicht bestätigt worden.

Man hatte aber, wie wir schon vorhin auseinandergesetzt haben, die Beobachtung gemacht, daß Autoinokulationen beim Menschen vorkommen. Man suchte nun in einzelnen Fällen, die keine Aussicht auf Heilung boten, dieses Experiment am krebskranken Individuum selbst auszuführen.

Solche in keiner Weise zu rechtfertigende Versuche am Menschen liegen in der Tat vor, und zwar mit positivem Erfolge.

E. Hahn[5]) versuchte durch Transplantationen gesunder Haut bei einer Frau mit inoperabelem Mammakarzinom, die Beschwerden der Patientin zu lindern, — die exstirpierte, karzinomatöse Haut verpflanzte er allerdings auf die neugeschaffenen Wundflächen, und er war nun sehr erstaunt, zu beobachten, wie nach sechs Wochen an dieser Stelle die Knötchen weiter wuchsen, eine krebsige Struktur zeigten und in das gesunde Gewebe hineinwucherten.

Allerdings zeigte die mikroskopische Untersuchung der Knötchen keine Krebsalveolen, auch keine Kernteilungsfiguren, und es ist auch in diesem Falle sehr fraglich, ob es sich um ein echtes Karzinom gehandelt hat, aber das Wachstum der Knötchen war unbestreitbar.

Wenige Jahre später, berichtete Cornil in der Pariser Akademie der Wissenschaften[6]), unter lebhaftem Proteste vieler Mitglieder, von zwei ähnlichen Versuchen am Menschen mit positivem Erfolge seitens eines anonymen Chirurgen. Da das Protokoll dieser Sitzung nicht leicht zugänglich ist, so lasse ich hier den Wortlaut nach H. Kurtzahn (Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 142/1926, Kongreßbericht S. 525) folgen:

[1]) Le Cancer. Maladies infectieuses à Sporozoaires. Pathogénie, Histogénèse, Prophylaxie. Paris 1898 (G. Carré u. C. Naud). Ein großartig ausgestattetes Werk, auf dessen Inhalt wir noch später zurückkommen werden. In demselben Verlage erschien auch das von uns schon häufig zitierte Werk von Fabre-Domergue — einem Gegner der Parasitentheorie —, gleichfalls mit großartiger Ausstattung, wie es bei derartigen wissenschaftlichen Monographien selten vorkommt! Vgl. auch l. c. S. 373.

[2]) Vgl. Presse méd. Paris 1898. p. 213.

[3]) Pariser Akademie der Wissensch. 15. Febr. 1892.

[4]) Langenbeck's Archiv, Bd. 46, Heft 3.

[5]) Berliner klinische Wochenschr., 1888, 21. Vgl. auch die Rechtfertigung dieses Experiments von H. Frank (Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 933).

[6]) 21. Juni 1891 (Bullet. de l'Acad. de Méd., 1891, 25). Vgl. auch Zentralbl. f. allg. Pathol., 1892, Bd. III, p. 161.

„La première a trait à une femme atteinte d'une volumineuse tumeur du sein. L'opérateur, après avoir enlevé cette tumeur, en a sectionné un très petit fragment et l'a inséré sous la peau du sein du côté opposé, qui était parfaitement normal. L'opération avait été faite pendant le sommeil chloroformique, avec les précautions antiseptiques les plus minutieuses.

On n'observa rien pendant les premièrs jours au niveau de cette greffe; la peau s'était cicatrisée par première intention et il n'y avait pas eu trace d'inflammation; mais bientôt on sentit un nodule induré qui grossit, atteignit au bout de deux mois le volume d'une amande et fut enlevé par le même chirurgien.

Je recus des fragments et des préparations histologiques de la tumeur primitive et de la tumeure développée après la greffe.

Le tissu de la première et de la seconde présentaient identiquement la même structure. Il s'agissait d'un sarcome fasciculé formé de longues cellules fibroplastiques disposées en faisceaux entrecroisés. La greffe offrait une très grande quantité de cellules en karyokinèse, comme cela a lieu dans les tumeurs en voie de développement et d'accroissement rapides Les noyaux ovoïdes des cellules du sarcome montraient souvent les figures de division indirecte par deux.

Il y avait donc eu là une greffe très évidente d'une espèce de tumeur parfaitement définie, d'un sarcome fasciculé. Le tissu greffé avait continué à vivre et à se développer ainsi que le prouvaient la structure, la vascularisation, la karyokinèse observées. Ce tissu n'avait pas végété seulement comme un parasite qui s'isole des parties voisines et possède une vie individuelle. Ses vaisseaux étaient anastomosés avec ceux du voisinage, ses cellules avaient pénétré de proche en proche dans les tissus normaux périphériques et déterminé leur transformation en sarcome.

La malade succomba peu de temps après à une maladie aiguë intercurrente. Son autopsie fut faite avec soin. Elle ne présentait trace de sarcome nulle part, ni dans les ganglions lymphatiques, ni dans les organes internes, ni dans le tissu spongieux des os.

On peut élever des objections contre la réalité d'une greffe pratiquée chez un individu déjà en puissance de la tumeur qu'on a greffée. On peut dire, qu'il était prédisposé à des néoformations secondaires, puisqu'il était déjà porteur de la tumeur primitive, que ses humeurs étaient modifiées par la tumeur primitive au point d'avoir acquis une réceptivité spéciale. Cela est soutenable et peut être vrai. La greffe prendra plus sûrement chez un animal qui présente une tumeur cancéreuse dont on aura greffé sur lui-même un fragment; mais, comme l'a démontré M. le Dr. Morau, elle réussit également chez les individus sains de même espèce.

Dans l'observation du chirurgien anonyme que je viens de relater, il est certain, que la tumeur secondaire est bien due à la greffe et n'est pas un nodule secondaire survenu spontanément à la suite des progrès de l'infection sarcomateuse, car il n'y avait nulle part, dans l'économie, de néoformation sarcomateuse secondaire.

La seconde observation se rapporte aussi à une tumeur du sein. Après l'ablation du sein malade, et pendant le sommeil chloroformique, le chirurgien inséra dans le tissu glandulaire du sein du côté opposé, un petit fragment de la tumeur enlevée. La greffe suivit la même évolution: cicatrisation par première intention, rien d'apparent, pas d'inflammaion les premiers jours, puis au bout de quelques semaines un nodule qui évolua comme un néoplasme.

L'examen histologique de la tumeur primitive montra qu'il s'agissait d'un épithéliome tubulé du sein, ce qui est une des formes les plus communes du cancer de cet organe.

La malade ne voulut pas se soumettre à l'opération, en vue d'enlever la greffe devenue une petite tumeur. Elle sortit de l'hôpital, et elle n'a pas été suivie depuis.

Cette observation, bien que moins démonstrative et moins complète que la précédente, n'en prouve pas moins la possibilité de la greffe d'une tumeur, d'une espèce histologique connue, le cancer épithélial tubulé.

Ces deux faits démontrent qu'un fragment de tumeur sarcomateuse et cancéreuse mis en contact avec les tissus normaux de l'individu porteur de cette tumeur s'y fixe, se développe et envahit le tissu sain en le transformant en néoplasme. C'est une greffe de tissu néoplasique ou même une greffe de cellules. Ce processus nécessite la réunion immédiate du tissu greffé avec le tissu qui est en contact avec lui. Des cellules d'une néoplasie abdominale ou pleurale, plus ou moins détachées de sa surface, en rapport avec d'autres points normaux de cette séreuse, s'y grefferont et produiront des nodules secondaires multiples, sèmeront les germes d'une éclosion de petites granulations néoplasiques qui s'accroîtront isolément. Une tumeur ovarienne, par exemple, qui restera bénigne tant qu'elle sera limitée dans la capsule fibreuse de l'ovaire deviendra le point de départ de nodules péritonéaux secondaires lorsqu'un ou plusieurs bourgeons de cette tumeur auront perforé la capsule et se trouveront en contact avec la séreuse. Une tumeur de l'ovaire, bénigne jusque-là, pourra se semer dans le péritoine si elle est ouverte

et s'il s'en écoule des parties liquides ou semi-liquides pendant l'opération. De même une tumeur, que le chirurgien laisserait entre les lèvres de la plaie pendant un certain temps avant de couper son pédicule, pourra y donner naissance à des greffes qui produiraient plus tard une récidive dans la cicatrice. L'hypothèse de greffe que faisaient en pareil cas, les pathologistes, prend corps et devient une réalité. C'est là, en effet, un procédé de généralisation parfaitement démontré aujourd'hui. On peut l'invoquer aussi, lorsque les vaisseaux sanguins et lymphatiques transportent les éléments cellulaires et liquides provenant des néoplasmes, et ce mode de dissémination sera encore activé avec plus d'intensité lorsque la greffe se fera par l'intermédiaire de la circulation sanguine et lymphatique.

Aber auch diese Experimente wurden als maßgebend nicht anerkannt und nur als eine Transplantation von Krebsgewebe auf dasselbe Individuum angesehen*).

Jedenfalls lehrten diese Versuche, daß eine Übertragung des Krebses — sei es auch nur in Form einer Transplantation — nur von einem Individuum auf das andere derselben Gattung möglich ist.

Von diesem Gesichtspunkte aus suchte man nun weitere experimentelle Forschungen vorzunehmen.

Da es ausgeschlossen war, derartige Experimente am Menschen selbst vorzunehmen, versuchte man Krebsgeschwülste, die sich zufällig spontan bei Tieren entwickelten, — und wie wir noch späterhin sehen werden, erkranken auch Tiere ziemlich häufig an malignen Geschwülsten — auf ein Tier derselben Spezies zu übertragen.

Schon Doutrelepont[2]) hatte diesbezügliche Versuche angestellt, indem er von einem spontanen Mammakrebs eines Hundes Stückchen in die Bauchhöhle von zwei anderen Hunden verpflanzte, doch gingen beide Tiere bald an Peritonitis bzw. Embolie zugrunde. (Vorantiseptische Zeitepoche! Vgl. auch S. 527.)

Späterhin, im Beginn der antiseptischen Zeitepoche, wiederholte

---

*) In jüngster Zeit teilten Lecène und A. Lacassagne (Ann. d'anat. pathol. et d'anat. norm. méd. chir., T. III/(1926, p. 97) (vgl. Ref. im Zentralbl. f. Chirurgie, 1926, S. 2113) mit, daß bei einem Studenten, der sich bei der Punktion eines Epithelioms eine Verletzung der Hohlhand zuzog, zwei Jahre später (!) an der verletzten Stelle ein Spindelzellensarkom sich entwickelt hätte. (Vgl. auch die Selbstversuche von Alibert und Biett, S. 167). Die lange Latenzzeit gibt jedenfalls zu Bedenken Veranlassung in bezug auf den Zusammenhang zwischen dem Trauma und der Sarkomentwicklung (vgl. auch Bd. II, S. 126ff.).

Die vorhin erwähnten Experimente von E. Hahn und Cornil haben ergeben, daß autoplastische Krebstransplantationen möglich sind, lassen aber keine Schlüsse zu auf das Verhalten des Krebsgewebes bei Transplantationen auf einen anderen Menschen.

Wenn wir von dem vorhin erwähnten, doch recht zweifelhaften Fall von Lecène und A. Lacassagne absehen, sind derartige Experimente an Menschen niemals unternommen worden, außer in der vorantiseptischen Zeit von Alibert und Biett (vgl. S. 102 und 167 Anm.).

In jüngster Zeit nun hat in heroischer Weise Hans Kurtzahn[1]) zur Lösung dieses Problems sich selbst in drei Fällen frisches Karzinomgewebe (Mammakarzinom) subkutan implantieren lassen und sich nach 6, bzw. 21 Tagen, bzw. 6 Wochen die Implantationen wieder exstirpieren lassen mit folgendem Ergebnis:

Die Implantate kamen alle zum Absterben, bzw. zur Resorption, die Abwehrreaktion des gesunden Körpers gegenüber dem implantierten Krebsgewebe unterschied sich weder klinisch noch histologisch von der Reaktion gegenüber homoplastisch implantiertem Epithel und entfaltet keinerlei histologisch erkennbare Wirkung, die über diejenige des Reizes körperfremder Gewebe hinausgeht.

Es konnte ferner auch keine Immunwirkung des Serums der mit Karzinomgewebe vorbehandelten Versuchsperson bei Krebskranken nachgewiesen werden.

[1]) Arch. f. klin. Chir., Bd. 142/1926 (Kongreßbericht), S. 520; Klin. Wochenschr., 1926, Nr. 26.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 45/1869, S. 501 (vgl. auch Paul Bert, Gaz. hebdom., 5. Juni 1885).

dann diese Versuche Novinsky[1]), der behauptete, ein Karzinom der Nase von einem Hunde auf 42 andere Hunde übertragen, und zweimal ein positives Ergebnis erzielt zu haben. Doch waren die histologischen Untersuchungen der erzeugten Tumoren so wenig überzeugend für die Krebsnatur derselben, daß die Kritik diese Impfungen als wenig beweisend ansah.

Genauere, histologische Einzelheiten der durch Impfung von Hund auf Hund erzeugten Tumoren gab dann Wehr[2]), der histologisch nachwies, daß es sich um eine karzinomatöse Neubildung handelte. Allein, die experimentell hervorgerufenen Tumoren bildeten sich bald wieder zurück, und so wurde es auch hier fraglich, ob echte Karzinome sich entwickelt hatten.

Mehr Beachtung fanden aber die experimentellen Untersuchungen von Hanau[3]) über die Übertragbarkeit des Krebses von einem Tiere auf ein anderes derselben Spezies.

Von dem bei einer Ratte spontan aufgetretenen Vulvakarzinom, mit krebsig infiltrierten Lymphdrüsen, impfte Hanau Gewebsteile in das Skrotum zweier männlichen Ratten ein. Mikroskopisch handelte es sich um ein verhorntes Plattenepithelkarzinom. Nach sechs Wochen starben die infizierten Ratten, und Hanau fand bei der Sektion pfefferkorngroße Geschwulstknötchen am Vas deferens und eine allgemeine Karzinose des Peritoneums.

Durch Abimpfung von dem geimpften Tiere auf ein anderes konnte Hanau wiederum eine Karzinose des Bauchfelles hervorrufen.

Allein, Hanau ist selbst sehr vorsichtig bei den Schlußfolgerungen aus diesen gelungenen Experimenten und hält sie nicht als beweisend für den parasitären Ursprung des Krebses. Es handle sich, nach seiner Ansicht, nur um die Übertragung lebender Geschwulstzellen![4])

Dieselben Versuche wiederholten dann Duplay und Cazin[5]). Unter 120 Versuchen glückte es diesen Forschern nur einmal, ein Karzinom der Vulva einer Hündin auf den Penis eines Hundes zu übertragen. Der Impftumor zeigte zwar einen epithelialen Bau, doch zweifelten die Autoren selbst an dem Krebscharakter des experimentell erzeugten Tumors.

Glücklicher in der Übertragung von einem Karzinom des Tieres auf ein anderes derselben Spezies, war H. Morau[6]).

Von einem Zylinderepithelkarzinom, das er zufällig (im Jahre 1888) in der Achselhöhle einer Maus beobachtete, injizierte er Stücke, die

---

[1]) Zentralbl. für die med. Wissensch., 1876.

[2]) Langenbeck's Archiv, Bd. 39, p. 226. (Vgl. auch Verh. der Deutschen Gesellsch. f. Chirurgie, 1888, Bd. I, S. 52.)

[3]) Langenbeck's Archiv, Bd. 39, S. 678. Fortschritte der Medizin, 1889, Bd. VII, Nr. 9.

[4]) Wir haben schon an einer anderen Stelle (vgl. S. 391) auf die Wichtigkeit dieser experimentellen Versuche Hanau's für die Untersuchung des Beginns und des Wachstums des Karzinoms hingewiesen. Aus Hanau's Laboratorium stammen auch die diesbezüglichen Untersuchungen Jenny's (vgl. S. 396).

[5]) Recherches sur la nature parasit. du Cancer (Congrès intern. d'Hygiène, Londres 1891; Sem. méd., 1891, p. 349). — Des greffes cancéreuses (Comptes rend. Acad. des Sc., Febr. 1892). — Contagion et inoculabilité du Cancer (Sem. méd., 1893, p. 329). Des origines et des modes de transmission du Cancer, par M. Cazin (Monographie), Paris 1894, 8°, 94 S.

[6]) Recherches expérimentales sur la transmissibilité de certains néoplasmes (Arch. de Méd. expérim. et d'Anat. pathol., 1894, p. 677). Vgl. auch Revue Scientif., 12./1. 1895, p. 39 und: Comptes rend. de la Soc. de Biol., 1891, 9. Ser., III, 289, 801 und 13./6. 1896.

in steriler Kochsalzlösung verrieben waren, zehn Mäusen, aus verschiedenen Würfen, subkutan in die Achselhöhle.

Bei acht Mäusen konnte er, vier Wochen nach der Impfung, an der Impfstelle Knötchen bis Haselnußgröße beobachten. Die auf diese Weise erzeugten Geschwülste gab er nun mit Kleie und Brot verrieben einem Mäusepaar zu fressen (Mai 1889).

Im Januar 1890 fand Moran in der Achselhöhle des Männchens einen linsengroßen Tumor und in der Vulva des Weibchens multiple Tumoren, die sich histologisch als Zylinderzellenkarzinome erwiesen.

Fortgesetzte Impfungen bis zur 17. Generation waren stets mit Erfolg gekrönt, und zwar stellte sich hierbei die bemerkenswerte Tatsache heraus, daß bei den Tieren, die von infizierten Eltern abstammten, die Tumoren größer wurden, als bei den von gesunden Eltern abstammenden. Das hereditäre Moment spielt also, nach Moran, auch eine Rolle! Während der Schwangerschaft blieben die Tumoren stationär, — eine Beobachtung, die den Chirurgen auch beim Menschen bekannt war. — Nach dem Wurf jedoch, fand ein bedeutendes Wachstum der Tumoren statt. Auf Ratten ließen sich die Tumoren nicht übertragen.

Hauser jedoch betrachtete auch diese positiven Ergebnisse nur als eine Transplantation von Geschwulstzellen.

Späterhin haben nun dieselben Experimente C. O. Jensen[1]) und L. Michaelis[2]) mit Erfolg wiederholt.

Dem ersten Forscher gelang es, von einem spontanen Adenokarzinom bei einer weißen Maus Stücke, in physiologischer Kochsalzlösung verrieben und subkutan injiziert, mit Erfolg durch acht Generationen zu verimpfen, und nach einigen Monaten Tumoren bei den Mäusen zu erzeugen, die Jensen als Karzinome ansprach.

Wurde jedoch die Krebsmasse mit Kieselgur fein zerrieben, dann blieb die Impfung ohne Erfolg. (Zerstörung der Krebszellen?)

Auch Michaelis konnte experimentell unter diesen Bedingungen Tumoren hervorrufen, die ihm aber nur bei Mäusen von derselben Farbe gelangen (ein Tumor von einer weißen Maus ließ sich z. B. nicht auf eine graue übertragen).

Aber Michaelis hielt diese experimentell erzeugten Tumoren nicht für echte Karzinome, da sie kein infiltrierendes Wachstum zeigten. Die Pathologischen Anatomen erklärten diese Geschwülste teils für Endotheliome, teils für Sarkome, teils für Granulationsgeschwülste*).

Die Untersuchungen über diese experimentell erzeugten Tumoren sind dann von Ehrlich und Apolant[3]) wieder aufgenommen worden, mit folgenden Ergebnissen:

Die fortgesetzten Transplantationen (es handelte sich um Mäusetumoren, von der Mamma ausgehend) ergaben, daß die Wachstumsenergie der verschiedenen Stämme außerordentlich variiert, daß, im Gegensatze zu Jensen's Beobachtungen, durch sukzessive Impfungen bei der Mehrzahl der Tumoren eine Virulenzsteigerung zu erzielen ist, und schließlich wurde bei der Serienimpfung eines reinen Karzinoms der allmähliche

[1]) Hospitalstidende, 1902, Nr. 19.

[2]) Vgl. Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1700 und 1905, S. 1130. Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 4/1906, S. 1.

*) Vgl. auch Eberth und Spude (Virchow's Archiv, Bd. 153/1898, S. 60; D. v. Hansemann (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 3/1905, S. 576).

[3]) Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 28.

Übergang in einen Mischtumor, und dann in der 14. Generation die Umwandlung in ein Sarkom konstatiert.

Sehr problematischer Natur sind nun auch die Versuche, die man angestellt hat, um den menschlichen Krebs auf Bäume[1]) zu überimpfen.

Bra[2]) berichtete z. B. in der Pariser Akademie der Wissenschaften, daß es ihm gelungen wäre, den Krebs vom Menschen auf Bäume (Esche, Cerasus avium und Sykomore) zu überimpfen. Sechs Monate später sollen die Bäume krebsartige Auswüchse gezeigt haben. Eine Ulme war von allgemeiner Kankrosis befallen, 20 Geschwüre durchbrachen die Rinde. Die Aussaat dieser Geschwüre ergab Kulturen, die, bei Kaninchen verfüttert, Ulcera rotunda des Magens hervorriefen. Diese Angaben sind jedoch bisher noch von keiner Seite bestätigt worden, und dürfen wir diese Experimente vorläufig nicht als beweisend für die parasitäre Natur des Krebses ansehen (vgl. auch Bd. II, S. 65).

Bei allen angeführten Experimenten hatte man nicht weiter untersucht, ob die Krebszelle eine Organzelle oder eine körperfremde Zelle resp. Parasit sei. Man hatte eben nur die Tatsache konstatieren können, daß die bereits vorhandene Geschwulstzelle sich von einem Tiere auf ein anderes derselben Spezies übertragen lasse.

Wann und weshalb nun sich in einem Individuum die Krebszelle zu einem schrankenlos wachsenden Tumor entwickle — darüber konnte man sich keine Rechenschaft ablegen.

Einige Autoren, wie z. B. Alberts, waren der Ansicht, daß auch für das Gelingen einer Impfung bei dem betreffenden Individuum eine spezielle Disposition[3]) vorhanden sein müsse.

Trasbot[4]) glaubte, daß man imstande wäre, beim Hunde eine solche Prädisposition durch reichliche, stickstoffhaltige Nahrung herbeizuführen[5]).

Da man bei den experimentellen Versuchen die Beobachtung gemacht hatte, daß die Übertragung des Karzinoms vom Menschen auf das Tier sehr schwierig wäre, hingegen Autoinokulationen beim krebskranken Menschen vorkommen, so suchte man auch die zu impfenden Tiere durch Vorbehandlung mit Menschenblut für das Krebsgift empfänglich zu machen.

Brieger[6]) z. B. implantierte einem mit Menschenblut (Plazentarblut) vorbehandelten Kaninchen frische Karzinompartikel in die Kornea, aber mit negativem Erfolge.

Man hatte, wie wir bereits bei Besprechung der Metastasen dargelegt haben, die Beobachtung gemacht, daß selbst im krebskranken Individuum nicht alle verschleppten Krebszellen zur Entwicklung gelangen, sondern daß die Weiterentwicklung von einer Reihe Faktoren abhängig sei.

Fabre-Domergue (vgl. S. 517) glaubte diesen Faktor in den Krebszellen selbst zu finden; nach seiner Ansicht würden nur junge Zellen verschleppt, die noch nicht fest miteinander verbunden wären. R. Beneke

[1]) Wir kommen noch späterhin auf den Krebs bei Pflanzen und Bäumen zurück (vgl. Bd. III_1, S. 341 ff.).

[2]) La Presse méd., 1899, p. 87. Comptes rend. de l'Acad. des sc. de Paris, 1900, T. 131, p. 1012; vgl. auch Deutsche Mediz. Zeitung, 1899, S. 910.

[3]) Vgl. auch S 529.

[4]) Verhandl. des 11. Internationalen Kongresses, 1894 (Rom).

[5]) Vgl. Beneke's Diathesenlehre, S. 313.

[6]) Deutsche med. Wochenschr., 1902, 47.

(vgl. S. 517) hingegen meinte, daß altruistische Beziehungen, z. B. zum Bindegewebe, für die Weiterentwicklung der verschleppten Krebszellen von Einfluß wären.

Auch Hansemann[1]) macht altruistische Beziehungen für das Wachstum der Krebszellen verantwortlich. Jedes Gewebe, das auf einen ihm fremden Boden gebracht wird, geht zugrunde, nur das Krebsgewebe macht eine Ausnahme.

Gemäß seiner Theorie hätten die Zellen eine größere Selbständigkeit. „Die Abhängigkeit der Geschwulstzellen von ihrer spezifischen Umgebung — der Altruismus — ist geringer geworden, als wir es sonst bei irgendeiner Zellart höherer Tiere finden.“ — Also, nicht auf jedem Boden wächst die Krebszelle so ohne weiteres zu einem Krebstumor heran. Ebenso wie bei den Metastasen, glaubte man, daß auch bei den Impfungen zur Weiterentwicklung ein geeigneter Nährboden vorhanden sein müsse.

Bisher hatte man nur allgemein diese Empfänglichkeit als Diathese, Altruismus usw. bezeichnet. In neuerer Zeit suchte man nun festzustellen, durch welche speziellen Faktoren der Boden für die Weiterentwicklung der Krebszellen geeignet gemacht werden könnte.

Petersen (vgl. S. 518) glaubte, daß der Boden erst durch untergegangene Karzinomzellen mit Epitheltoxinen gedüngt sein müsse, ehe sich bei Metastasen die Krebszellen weiter entwickeln. In diesem Moment läge auch die Schwierigkeit der Übertragungsversuche, da die Krebszelle auf einen nicht geeigneten Nährboden gelange.

Auf solchen Voraussetzungen baute sich die sog. Vitaltheorie Foulerton's[2]) auf.

Das menschliche Leben zerfällt, nach diesem Autor, in drei Perioden: 1. Periode der Wachstumstätigkeit der mesoblastischen Gewebe = Größenzunahme des Körpers; 2. Wachstumstätigkeit der Epithelien; 3. Degeneration der Gewebe.

Aus welchen Gründen, fragt nun Foulerton, findet man so selten Karzinome bei Kindern? Die Gründe hierfür glaubt Foulerton in dem Vorhandensein eines Antiepithelkörpers im Serum des Kindes zu finden, durch welchen eine Inaktivität des Epithels herbeigeführt wird. Foulerton ist der Ansicht, daß die Thymusdrüse mit der Erzeugung dieses Antikörpers in Beziehung zu bringen sei, da diese Drüse im Kindesalter aktiv tätig sei, bei Eintritt der Pubertät aber atrophiere[3]).

Bei der Metastasenbildung, wie auch bei den Übertragungsversuchen, muß also der Nährboden präpariert sein, falls die Krebszelle haften soll!

Was beweisen nun die oben geschilderten, gelungenen Experimente für die Ätiologie des Krebses?

Wie wir schon hervorgehoben haben, spricht sich einer der erfolgreichsten Experimentatoren, nämlich Hanau selbst, sehr vorsichtig aus. Hanau hielt den Beweis für die parasitäre Ätiologie des Krebses durch die gelungenen Tierexperimente für nicht erbracht. Es handelt sich hierbei, nach seiner Ansicht, bloß um Transplantationen.

[1]) Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, S. 81.

[2]) The causation of Carcinoma and Sarcoma (The Practitioner, 7. Aug. 1902).

[3]) Auf die Schlußfolgerungen, die Foulerton aus diesen Tatsachen in bezug auf die Therapie des Krebses zieht, kommen wir noch später zurück. v. Dungern (Münchener med. Wochenschr., 1899, 30) glaubte schon vor Foulerton den Nachweis eines solchen Antikörpers im Blutserum des Meerschweinchens durch Vorbehandlung mit Epithelinjektionen nachgewiesen zu haben. Wir kommen noch an einer anderen Stelle auf diese Versuche zurück. Vgl. Bd. II, S. 26, 33, 382; Bd. III_2, S. 534.

Ja, Hanau ist sogar ein Gegner der parasitären Krebstheorie und ein Anhänger der Thiersch'schen Theorie. Ebenso urteilte auch Heidenhain[1]).

Die Experimente sind, nach Hauser[2]), nur dann maßgebend für die parasitäre Natur des Krebses, wenn es gelingt, durch Reinkulturen, oder durch Implantation von Krebsgewebe, welches den Parasiten in lebensfähigem Zustande enthält, das Gewebe des Versuchstieres selbst zur krebsigen Wucherung anzuregen, wenn wir also z. B., nach Verbringung des infektiösen Materials unter die Rektalschleimhaut, die Darmdrüsen, oder nach Applikation in das subkutane Zellgewebe, die epithelialen Elemente der Haut des Versuchstieres in krebsige Wucherung geraten sehen! Es muß dann eine vom präexistierenden Epithel ausgehende, schrankenlose Wucherung zur Entwicklung typischen Krebsgewebes führen!

Würden diese Forderungen erfüllt werden können, dann wäre das Krebsproblem — wenigstens soweit es die Ätiologie betrifft — ja gelöst. Es würde uns das Krankheitsbild des Krebses dann ebenso verständlich sein, wie es z. B. bei der Tuberkulose und den meisten akuten Infektionskrankheiten der Fall ist.

Es ist leider eine betrübende Tatsache, daß bei den experimentellen Untersuchungen auf die Morphologie und Histogenese des Karzinoms zu wenig Rücksicht genommen wird.

Schon J. Marshall (vgl. S. 461) betonte mit Recht, daß, wer die Ursache des Krebses kennen lernen will, erst ihre Struktur studieren muß, ebenso zweifelt in jüngster Zeit E. Bostroem (l. c. S. 307) daran, daß die neueren, experimentellen Forschungen imstande sein werden, das Rätsel zu lösen, solange nicht das morphologische Geschehen bei der Krebsentwicklung berücksichtigt wird!

Trotz der ablehnenden Kritik, welche die gelungenen Experimente, auch von seiten der Experimentatoren selbst erfuhren, ließ man jedoch den Gedanken von dem parasitären Ursprung des Krebses nicht fallen. Man wies in dieser Beziehung auch auf die Syphilis hin. Weder der Syphiliserreger noch Übertragungen dieser Krankheit vom Menschen auf das Tier waren bis zu dieser Zeit einwandfrei nachgewiesen, und doch zweifelte kein Mensch daran, daß die Syphilis eine Infektionskrankheit wäre.

Die Ansicht, daß der Krebs eine parasitäre Krankheit sei, ist ja, wie wir bereits wiederholt hervorgehoben haben, nicht neuen Datums. Man wußte nur nicht, welcher Art der Parasit ist, und wie er wirkt.

Wir haben nun gesehen, wie schon R. Maier[3]) auf Grund eines hypothetisch angenommenen Virus, welches von außen in den Körper eingedrungen ist und im Blute kreist, seine Infektionstheorie aufstellte. Nur ging Maier von der irrigen Voraussetzung aus, daß dieses Virus imstande wäre, Bindegewebszellen zu Epithelzellen umzuwandeln und die Nachbarepithelzellen durch Infektion zu Krebszellen zu machen. Beide Behauptungen haben sich, wie wir gesehen haben, als falsch erwiesen (vgl. S. 500).

Daß die Nachbarepithelien nicht infiziert werden, sondern daß der Krebs aus sich heraus weiter wachse, hat besonders Goldmann[4]) durch seine schönen Experimentaluntersuchungen nachgewiesen.

---

[1]) Arch. f. klin. Chirurgie, 1889, Bd. 39. Vgl. jedoch die Umstellung Heidenhain's in der Neuzeit, S. 531.

[2]) Das Zylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890. S. 133.

[3]) Vgl. S. 249 und 280.

[4]) Zentralblatt f. allg. Pathologie, 1890, 1, 16. Vgl. auch die Experimente Lack's, S. 420.

Normales Epithel wächst durch den plasmatischen Ernährungsstrom an, dann erst bilden sich junge Kapillaren. Nun verpflanzte Goldmann normales Epithel auf Krebskörper. Auch hier wuchs es an und entwickelte sich als normales Epithel weiter. Die Ernährung mußte also durch das Saftbahnsystem der Krebszellen stattgefunden haben. Goldmann hält diese Beobachtung für sehr wichtig in bezug auf die Lehre von der Nachbarinfektion; denn das gesunde Nachbarepithel wird nicht infiziert, obwohl der Plasmastrom zuerst die Krebszellen umspült hatte.

Alle Bemühungen der Forscher waren nun darauf gerichtet, mit allen Hilfsmitteln, die die moderne Bakteriologie ihnen an die Hand gab, diesen Parasiten zu finden. Wie weit ihnen nun dies gelungen ist, wollen wir in folgendem erörtern.

Untersuchungen über die parasitären Eigenschaften der Krebszelle.

Die Krebszelle als ein spezifischer Parasit. Die Kankroidtheorie von Adamkiewicz. Bekämpfung derselben. Die Krebszelle eine körperfremde Embryonalzelle. Kelling's Theorie.

In früheren Zeiten hatte man für die Entstehung der Krebsgeschwülste ein Alkali oder eine Säure verantwortlich gemacht. Oribasius (vgl. S. 16) sprach von einer gärenden Substanz, Rust (vgl. S. 112) von einem spezifischen Gift usw. Wir haben wiederholt im Laufe dieser Abhandlung darauf hingewiesen, welche merkwürdige Ursachen (Gase, Insektenstiche usw.!) die Krebsbildung veranlassen sollten.

Daß jedoch der Krebs eine ansteckende Krankheit sei, daß also von außen her ein infizierendes Agens in den Organismus eindringe und einen Krebstumor hervorrufe, glaubten viele ältere Forscher auf Grund klinischer Erfahrungen und Beobachtungen annehmen zu müssen. Wir haben schon oben (S. 521ff.) auf diese Tatsachen hingewiesen.

Man konnte sich nur, entsprechend den geringen Kenntnissen, die man zu diesen Zeiten über die Infektionskrankheiten hatte, keine Vorstellung machen, wie eine Infektionskrankheit entsteht und weiter übertragen wird.

Abgesehen davon, daß es Zeiten gab, wo man die ganze Krebsgeschwulst als einen Parasiten des menschlichen Körpers betrachtete, also als etwas Körperfremdes, war einer der ersten Autoren, der die Entstehung des Karzinoms auf eine parasitäre Infektion zurückführte, R. Carmichael[1]), indem er einen Zoophyten aus der zweiten Klasse des Cuvier'schen Systems für die Entstehung des Krebses, den er als einen animalischen Schwamm bezeichnete, verantwortlich machte.

Noch im Jahre 1861 wurde ein solcher Zoophyt von Kuhn[2]) als die Ursache der Krebsentstehung angesprochen. Dieser Autor beob-

[1]) An Essay on the origin of tuberculous and cancerous diseases. Dublin 1836. Vgl. auch S. 80. Über die älteren Anschauungen der parasitären Natur des Krebses (Insekten, Hydatiden usw.), vgl. S. 80). Die naturhistorische Schule setzte z. B. die Krebszelle auf dieselbe Stufe wie die Krätzmilbe (vgl. Sick: Virchow's Archiv Bd. 31, p. 265).

[2]) Gazette de Paris, 1861 (Nr. 17, 25 und 26). Vgl. auch die Mitteilung von P. Broca in: Mém. de l'Académie de Méd., 1852, T. 16, p. 494.

achtete, daß eine junge Frau, die längere Zeit einen an einem ulzerierten Hautkrebse erkrankten Ochsen behandelte, sich selbst infizierte infolge einer kleinen Fingerverletzung. Den sich entwickelnden Tumor hielt Kuhn für ein Enzephaloid. Die Geschwulst wurde exstirpiert, aber mikroskopisch nicht weiter untersucht.

Kuhn stellt sich nun den anatomischen Vorgang der Infektion durch diesen Parasiten, den er nicht näher bezeichnet, folgendermaßen vor:

Jede Krebsgeschwulst besteht bekanntlich aus einem Gerüst und einem zarten, gallertähnlichen Inhalt (Krebssubstanz). Das Gerüst faßt nun Kuhn als ein Reaktionsprodukt des Körpers auf, der den Parasiten wie einen fremden Körper abzukapseln sucht!

Während der Parasit nun in der Peripherie wächst, geht er im Zentrum zugrunde, verdrängt das normale Gewebe, greift mit Vorliebe die kleinen Venen und Lymphgefäße an, dringt in sie hinein, teils, um seine Keime in den Blutstrom zu führen, teils, um eine Koagulation hervorzurufen. Die Fortführung von Krebspartikelchen auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen gibt zur Bildung neuer Krebse Veranlassung. Die Fortpflanzung der Parasiten geschieht, nach Kuhn, auf dem Wege der Teilung.

Die Vorstellung des Autors über die Krebsentstehung und Weiterausbreitung des Karzinoms ist ja eine für die Lösung des Krebsproblems sehr einfache und würde auch allgemeinen Beifall gefunden haben, wenn der Autor bloß erst den Parasiten gesehen hätte. Aber leider handelt es sich auch hier nur um einen hypothetisch angenommenen Parasiten!

Man hatte derartigen Mitteilungen nun auch weiter keine Beachtung geschenkt. Man hatte zur Zeit der Zellularpathologie sich alle erdenkliche Mühe gegeben, den Nachweis zu erbringen, daß die Krebszelle eine Organzelle und nicht eine „spezifische“, im Sinne Lebert's, sondern nur eine biologisch veränderte Epithelzelle sei.

Wir haben in den betreffenden Abschnitten ausführlich die Biologie der Krebszelle besprochen und auch wiederholt darauf hingewiesen, daß einzelne Forscher der Krebszelle direkte, parasitäre Eigenschaften zugesprochen haben[1]); aber immer wurde betont, daß es sich nicht um eine körperfremde, sondern um eine Organzelle handle!

Als nun in neuerer Zeit die Theorie von der parasitären Ätiologie des Krebses immer mehr Anklang bei den Forschern — hauptsächlich bei den Klinikern — fand, studierte man wiederum die Krebszelle, aber nicht vom histogenetischen Gesichtspunkte aus, sondern man versuchte ihre Beziehungen zu dem vermeintlichen Parasiten genauer zu erforschen.

Der erste Autor nun, der die Krebszelle selbst als den spezifischen Parasiten des Krebses ansprach, war Odenius[2]). (Vgl. auch S. 167.)

Am eingehendsten beschäftigte sich aber mit diesem Problem Adamkiewicz[3]).

[1]) Waldeyer bezeichnete die Krebszelle direkt als ein Entozoon. Vgl. auch S. 167, 235, 255, 263, 376, 387, 423.

[2]) Nord. med. Arch., 1881.

[3]) Untersuchungen über den Krebs und das Prinzip seiner Behandlung. Experimentell und klinisch. Wien 1893. (Die Monographie enthält das Resultat aller Forschungen des Autors auf diesem Gebiete, soweit sie die Ätiologie betreffen. Die einzelnen Arbeiten bis zum Jahre 1893 findet man in Behla's Literaturangaben. Die meisten nach dieser Zeit erschienenen Arbeiten betreffen die Behandlung des Krebses.)

Adamkiewicz wendet sich zunächst gegen die einzige, bisher teilweise anerkannte, die Ätiologie des Krebses zu erklären versuchende Theorie Cohnheim's.

„Da beherrscht", sagt Adamkiewicz (Vorwort S. VI), „eine alte Theorie das furchtbarste Leiden des Menschen — den Krebs —, nach welcher der Mensch es mit auf die Welt bringt als Fehler seiner Anlage! Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung knüpfen sich an die Fersen dieser Lehre!"

Die Theorie von der embryonalen Zelle gesunden Gewebes im Krebs widerspricht, nach Adamkiewicz, den Gesetzen natürlichen Geschehens im menschlichen Körper. Was aus den mitgeborenen Komponenten desselben hervorgeht, sich entwickelt aus seinen physiologischen Bestandteilen, das kann wohl unter Umständen das gesetzmäßige Maß des Gesunden überschreiten und die Harmonie verletzen, die den Aufbau des Körpers regelt, aber es wütet nicht gegen sein eigenes Wesen, zehrt sich nicht selbst auf und seinesgleichen zu seiner eigenen Erhaltung.

Die Cohnheim'sche Lehre ist, nach Adamkiewicz, eine irrige, aus folgenden Gründen:

1. Findet eine Übertragbarkeit des Krebses statt (was Cohnheim bestritt), und Adamkiewicz beruft sich auf die Versuche Hanau's, Hahn's u. a.

Wir haben aber schon vorhin auseinandergesetzt, daß es sich bei diesen Experimenten nur um Transplantationsprozesse handelt.

2. Weshalb sollen gerade embryonale Epithelzellen wuchern, und nicht auch eine embryonale, übriggebliebene Muskel- oder Nervenzelle Ursache eines Karzinoms werden?

3. Weshalb soll denn die Embryonalzelle ewig jung bleiben?

Wir haben schon an einer früheren Stelle das Für und Wider aller dieser Fragen erörtert, und wir haben auch gesehen, welche wichtigen Gründe Cohnheim veranlaßt haben, seine Theorie festzuhalten.

So ohne weiteres läßt sich die Cohnheim'sche Theorie, wie Adamkiewicz annimmt, nicht als eine „irrige" hinstellen.

Jedenfalls versuchte nun Adamkiewicz, obwohl er keinen einzigen, schwerwiegenden Grund gegen die Cohnheim'sche Lehre anzuführen vermochte, den Nachweis zu führen, daß die Zelle im Krebs ein dem Körper fremdes Gebilde wäre, und kein Element der natürlichen Einheit. Dieser Nachweis kann nun, nach Adamkiewicz, erbracht werden, wenn gezeigt würde, daß die Krebszellen von ihren eigenen und gleichzeitig eigenartigen Produkten getötet werden. Dadurch wäre der Nachweis geführt, daß die Krebszelle ein selbständiger Parasit ist, und die Lehre vom angeborenen Krebse würde umgestoßen sein.

Adamkiewicz würde, wenn ihm dieser Nachweis gelungen wäre, alle Forschungen und alle Resultate, die bisher, vom zellularpathologischen Standpunkte aus, in mühseliger Arbeit erreicht worden sind, und die alle darauf hinausliefen, daß die Krebszelle eine Organzelle ist, über den Haufen geworfen haben.

Allerdings sind auch die Bedingungen, die Adamkiewicz an den Nachweis eines selbständigen Parasiten stellt, nicht hinreichend, um einen solchen Beweis zu erbringen. Es handelt sich ja dann nur um eine indirekte Beweisführung.

Doch sehen wir nun zu, auf welche Weise Adamkiewicz den Beweis für seine Behauptung, daß die Krebszelle eine körperfremde Zelle und ein selbständiger Parasit sei, zu erbringen versucht.

Zunächst weist er auf die Eigenartigkeit der Krebszellen hin. Die isolierte Krebszelle unterscheidet sich in nichts von der Epithelzelle; aber in Konglomeraten erscheinen die Epithelien architektonisch regulär, die Krebszellen regellos. Die normalen Epithelien sind durch Kittsubstanz fest miteinander verbunden, bei den Krebszellen ist es aber bisher nicht gelungen, eine solche Substanz nachzuweisen. Deshalb können sich auch, wie Siegenbeck van Heukelom[1]) nachgewiesen hat, fremde Gebilde z. B. Leukozytenhaufen eindrängen.

Ferner führt Adamkiewicz noch spezielle Unterschiede zwischen der Epithel- und Krebszelle an. Normal hat jede Epithelzelle, je nach ihrer Lokalität, eine ganz bestimmte Form. Bei der Krebszelle gibt es überhaupt keine Form, welche der Krebszelle als solcher eigentümlich wäre! Sie ist in Gestalt und Größe sehr wechselvoll.

Adamkiewicz unterscheidet drei Grundformen der Krebszelle (von ihm als Altersstadien aufgefaßt), die er mittels Safraninfärbung[2]) voneinander unterscheiden zu können glaubte:

1. Jugendformen (klein, rund, mit großem, runden Kern und den Leukozyten ähnlich aussehend);
2. Ausgereifte Formen (platt, rundlich, mit regelmäßiger Kontur, ähnlich den Plattenepithelien!);
3. Senile Formen: Ganz unregelmäßige Form, sehen oft wie Blasen aus, in denen kleine Bläschen sich befinden. Mit Safranin gefärbt, erscheint der Blaseninhalt eigentümlich gelb. Viele dieser Blasen sind im Zerfall begriffen, oder die Blase fällt heraus, und es bleibt eine Lücke. Der Kern erscheint bald als ein solides, rundes Gebilde, bald als rundes Bläschen, das sich mit Safranin, bald rot, bald violett färbt. Der Inhalt der Zelle ist verschieden, bald besteht er aus soliden, bald aus in Teilung begriffenen Kernkörperchen, bald aus einer fein granulierten Substanz, bald aus unregelmäßigen Klümpchen. Die Zelle ist reich an karyokinetischen Figuren und enthält kleine, feine, wie längliche Körnchen aussehende Gebilde, die durch ihre große Gleichmäßigkeit auffallen. In der Überreife platzen die Kernbläschen und streuen ihren Inhalt aus.

Die Gegenwart dieser Körnchen ist, nach Adamkiewicz, so charakteristisch, daß man aus ihr auf das Vorhandensein des Krebses mit Sicherheit schließen könne!

Ferner sind, nach Adamkiewicz, die Krebszellen zu unregelmäßigen Haufen vereinigt, von denen fast jeder ein anderes Bild gibt, bei denen jeder von dem anderen Haufen durch ein ganz irreguläres, in Safraninpräparaten violett gefärbtes Maschenwerk von Bindegewebe getrennt ist. Selbst in diesen Bindegewebszügen säßen Krebszellen.

Die Epithelzellen stoßen sich ferner ab, ohne zu degenerieren, während die Krebszellen in einem gewissen Alter stets zerfallen und dann durch neue ersetzt werden, die aber nicht an ihre Stelle treten, sondern sich

[1]) 10. Internationaler Kongreß (Abt. Allg. Pathologie).

[2]) Adamkiewicz: Die degenerativen Krankheiten des Rückenmarks. Stuttgart 1888.

peripherisch anlagern, und dadurch eben das unbegrenzte Wachstum ihrer Konglomerate bedingen.

Aus allen diesen Gründen kommt Adamkiewicz zu dem Ergebnis, daß morphologisch das Epithelgewebe nicht identisch sei mit dem Krebsgewebe.

Wir haben aber schon an einer anderen Stelle ausführlich auseinandergesetzt, daß alle diese von Adamkiewicz angegebenen, morphologischen Unterschiede zwischen Epithel- und Krebszelle ihre Erklärung in entwicklungsgeschichtlichen und histogenetischen Faktoren finden, und daß trotz dieser Differenzen die Krebszelle nichts anderes wäre, als eine biologisch veränderte Epithelzelle.

Adamkiewicz glaubt nun, daß auch in physiologischer Beziehung die Krebszelle sich von der Epithelzelle unterscheide. Es müßten ja sonst so viel Karzinomformen existieren, als Epithelformen vorhanden sind. Aber dies wäre nicht der Fall.

Wäre die Epithelzelle identisch mit der Krebszelle, dann müßte sie auch dieselbe Funktion haben — dann wäre jeder Karzinomknoten in jedem Organe ein Zuwachs seiner funktionierenden Masse! Dann müßte der Krebs dem Organismus nützen und nicht schaden!

Daß aber diese Ansicht Adamkiewiez's nicht richtig ist, beweisen die von uns angeführten Beispiele (vgl. S. 446ff.), wo die Krebszellen in Metastasen vollständig die Funktionen des Epithels ihres Primärherdes weiter ausübten (z. B. Gallensekretion!). Das ist doch ein unzweifelhafter Beweis dafür, daß es sich um Epithelzellen — um Organzellen — und nicht um körperfremde Zellen handelt! Wäre die Karzinomzelle ein monozellulärer Parasit, der Krebsknoten somit ein Haufen von Parasiten im bindegewebigen Gerüste, welches vom Wirtstiere geliefert ist, dann wäre ja die Krebszelle kein Abkömmling von Epithelzellen und die Krebsknoten keine epithelialen Geschwülste. Aber darin sind sich doch alle Histologen einig, daß die Krebszellen Abkömmlinge der Epithelzellen sind, und daß der Krebs eine epitheliale Geschwulst sei. Dieser Satz läßt sich nicht angreifen, folglich kann auch die Krebszelle selbst kein Parasit sein.

Der Beweis von Adamkiewiez, daß die Krebszelle nicht mit der Epithelzelle identisch ist, kann also als richtig nicht anerkannt werden, folglich auch nicht seine Schlußfolgerung: „Wenn also Epithelzelle und Krebszelle nicht identisch sind, dann fällt die Theorie Cohnheim's, der das Karzinom als ein Lager typisch geformter physiologischer Gewebselemente ansah."

Der Krebs kann also, nach Cohnheim, kein parasitäres Produkt sein!

Adamkiewicz suchte dann nachzuweisen, daß der Krebs ein Gift enthalte, das, seiner Ansicht nach, nur als Stoffwechselprodukt von Parasiten angesehen werden könne.

Zu diesem Zwecke machte er nun folgende Versuche: Er exstirpierte mit aseptischen Instrumenten kleine Partikelchen aus einer nicht ulzerierten Krebsgeschwulst des Menschen, spülte sie mit 1proz. Karbollösung ab und verimpfte sie auf Kaninchen. Es entstanden Abszesse und Eiterungen, während die Verimpfung normaler Gewebe derartige Folgen nicht hatte.

Dann machte er Impfversuche in das Gehirn eines Kaninchens. Normale Gewebsteile verwachsen mit der Gehirnmasse, oder werden resorbiert, Fremdkörper heilen ein oder kapseln sich ab, die Implan-

tation von Krebsgewebe in das Gehirn hat jedoch einen eigenartigen Charakter, indem das Tier schnell getötet wird, bei allen übrigen Impfungen, selbst mit ätzenden Chemikalien, lebt das Tier länger. Adamkiewicz implantierte auch Teile von Adenom, Syphilom, Sarkom in das Gehirn eines Kaninchens, doch machten diese Impfungen keine Reaktion, die verimpften Teile verwuchsen sogar mit dem Gehirn.

Aus dem Experiment zieht nun Adamkiewicz den Schluß, daß der Krebs ein Gift enthalte, das besonders stark auf die Nervenzentren einwirkt.

Dieses Gift stellte nun Adamkiewicz dar, indem er frisches, aseptisch exstirpiertes Krebsgewebe in destilliertem Wasser zerrieb und dann filtrierte. Das Filtrat opalesziert leicht, ist alkalisch und giftig. Dieses Krebsgift nannte Adamkiewicz „Cancroin“[1]).

Diesen Stoff nun injizierte Adamkiewicz durch eine Trepanöffnung in das Gehirn eines Kaninchens. Das Tier wurde gelähmt und starb bald. Die Injektion von indifferenten Flüssigkeiten verursacht derartige Erscheinungen nicht. Nur 1proz. Karbolsäure hat dieselben Wirkungen.

Adamkiewicz hält nun dieses Experiment direkt für pathognomonisch für Krebs, da kein anderer Tumor (z. B. Sarkom oder Adenom) derartige Wirkungen hervorrufen kann.

Adamkiewicz will nun auf indirektem Wege den Nachweis für das Vorhandensein eines Parasiten führen; denn produziert der Krebs Gift, dann muß er auch parasitär sein!

Das in das Hirn implantierte Krebsstück ist braun verfärbt, vom Gehirn durch eine dünne, weiße, diphtherieähnliche Haut getrennt, die in die Gehirnmasse eindringt.

Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns und des implantierten Krebsstückes ergab nun, daß die Krebszellen auswandern, zunächst auf dem Wege der geringsten Widerstände — längs den natürlichen Spalten des Gehirns — daß sie in die verschiedensten Abschnitte desselben eindringen, hier sich festsetzen, mit außerordentlicher Geschwindigkeit sich vermehren und „mit den selbstgeschaffenen Bruten das heimgesuchte Gebiet zerstören“!

Die weiße, diphtherieähnliche Haut ist ein solches Konglomerat ausgewanderter Krebszellen! Bei Überpflanzung normaler Epithelien, z. B. von aseptischen Nieren, wandern die Zellen nicht aus.

Die biologischen Eigenschaften der Krebszelle (Bewegung, schnelle Vermehrung, Giftproduktion, Zerstörung der Gewebe), die wir bereits als charakteristisch erörtert haben (vgl. S. 442ff.), hält nun Adamkiewicz für genügend beweiskräftig, um die Krebszelle selbst als den vermeintlichen Krebserreger hinzustellen. Er bezeichnete die Krebszelle als „Coccidium Sarkolytus“ (weil sie das Fleisch auflöst) und zählt sie zu der großen Gruppe der Protozoen mit den Unterabteilungen: Gregarinen und Kokzidien.

Mit den Kokzidien hat die Krebszelle Ähnlichkeit aus folgenden Gründen:

1. Kommen diese Parasiten in der Substanz des lebendigen Gewebes vor, nicht wie die Gregarinen in Höhlen;

[1]) Zur Zeit der Blastemtheorie bemühten sich gleichfalls die Forscher, dieses Krebsgift chemisch darzustellen. Ich erinnere nur an das „Krebsin“ von Engel (vgl. S. 165).

2. treten sie in großer Menge auf und zeigen Übergangsbilder:
. der Kern erinnert an die Sporen, die sich im Innern der Kokzidien entwickeln und „sichelförmige Körperchen“ enthalten. Adamkiewicz beruft sich hierbei auf die Schilderung dieses Parasiten von Raphael Blanchard[1]).

Wie wenig zutreffend die Identifizierung der Krebszelle mit einem Kokzidium ist, werden wir noch späterhin zu erörtern Gelegenheit haben.

Jedenfalls glaubte Adamkiewicz nun den Krebsparasiten gefunden zu haben, und mit dieser Entdeckung alle bisherigen Hypothesen beseitigen zu können.

Die asymmetrische Mitose, die, wie wir gesehen haben (vgl. S. 467), eine Zeitlang eine so wichtige pathognomonische Rolle in der Krebspathologie spielte, wäre, nach Adamkiewicz, gerade charakteristisch für die einzelligen, niederen Organismen, gegenüber den normalen Gewebskomponenten und den physiologischen Zellen, deren Kernteilung immer sehr langsam und stets regelmäßig erfolgt.

Auch der Befund von Auerbach (vgl. S. 436) (erythrophile und kyanophile Substanz in der Krebszelle!) spricht, nach Adamkiewicz, für die Selbständigkeit der Krebszelle, „denn diese Differenzierung, sagt Adamkiewicz, beweist, daß sich in der Krebszelle, ähnlich wie in der Eizelle, sogar schon geschlechtlich differente Keimsubstanzen finden“.

Das Kankroin hielt Adamkiewicz also für das Stoffwechselprodukt der Krebszellen. Die destruierende Kraft auf das Gehirn bei den Impfungen kann nur durch eine chemisch stark wirkende Kraft hervorgerufen werden.

Für die parasitäre Natur der Krebszelle spräche auch die Proportionalität zwischen Zellenreichtum und Giftigkeit des Krebses; ferner kann man die Krebszelle durch 3proz. Karbolsäure, oder durch kochendes Wasser abtöten, dann bleibt das geimpfte Tier am Leben, und da andere Mikroben nicht gefunden worden sind, so muß also, nach Adamkiewicz, die Krebszelle selbst der Parasit sein.

Adamkiewicz suchte nun die chemische Natur des von ihm hergestellten Krebsgiftes — des Kankroins — näher zu erforschen.

Das frische Leichengift macht, wie Adamkiewicz gefunden hat, dieselben Erscheinungen bei der Impfung, wie das frische Krebsgewebe — nur keine Metastasen.

Im frischen Leichengewebe ist, nach Adamkiewicz, die einzig gefundene Giftbase — Bayer's Cholin ($C_5H_{15}NO_2$ — Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat)[2]).

Die Versuche mit Cholin hatten nun keinen Erfolg.

Durch Abspaltung von einem Molekül H_2O (was nach Adamkiewicz durch niedere Organismen leicht bewirkt wird) entsteht ein basisch starkes Gift: $C_5H_{13}NO$ — ein Salmiak von der Zusammensetzung $C_2H_3N(H_3)_3OH$ Neurin[3]).

Dieses ist nun, nach Liebreich, ein Derivat des Protagons des Gehirns, und da das Kankroin, nach Adamkiewicz, gleichfalls auf das

[1]) Traité de Zoologie méd. Paris 1888. T. I. p. 41.

[2]) Nach Husemann (vgl. Eulenburg's Realenzyklopadie, 3. Aufl., Bd. XIX, S. 597 [Artikel Ptomaine]) identisch mit Liebreich's Bilineurin.

[3]) Nach Husemann: $CH_2OH.CH_2N(CH_3)_3OH$ (= Trimethylvinylammoniumoxydhydrat).

Gehirn stark einwirkt, so glaubte Adamkiewicz, daß die Krebszellen aus dem Protargon des Gehirns das Kankroin erzeugen, und daß dieses mit dem Neurin identisch wäre.

Beide Substanzen wären in ihrer Wirkung ähnlich. 0,02 g Neurin ins Gehirn eingespritzt, tötet das Versuchstier wie frisches Krebs- und Leichengewebe.

Wir haben an dieser Stelle die Arbeiten von Adamkiewicz ausführlicher erörtert, weil, wie wir späterhin sehen werden, dieser Autor mit seinem Kankroin große Erfolge in der Krebstherapie erzielt haben wollte*).

Die Angaben von Adamkiewicz über die Erfolge seiner Experimentaluntersuchungen wurden bald darauf von anderen Forschern nachgeprüft. Aber alle Forscher stimmten darin überein, daß die Befunde von Adamkiewicz nicht bestätigt werden konnten. Es wurde Adamkiewicz nachgewiesen, daß er nicht aseptisch operiert hätte, und daß seine Tiere an Sepsis zugrunde gegangen wären.

Zuerst hat dies Kopfstein[1]) nachgewiesen. Bei strenger Asepsis gelang es diesem Autor, sterile Krebspartikelchen im Gehirn vollständig zur Einheilung zu bringen. Andere Forscher, wie Schimmelbusch[2]), Geißler[3]), Paltauf[4]), Kinscherf und Bartsch[5]), unterzogen die Experimente von Adamkiewicz gleichfalls einer vernichtenden Kritik.

Besonders die beiden zuletzt genannten Forscher stellten zahlreiche Versuche genau nach den Angaben von Adamkiewicz an.

Wenn man streng aseptisch operiert, dann können die implantierten Karzinome einheilen und vollständig mit der Gehirnsubstanz organisch verwachsen. Metastatische Herde treten im Gehirn nicht auf, die Gewebselemente vermehren sich nicht, sondern degenerieren und verschwinden, so daß nur noch Bindegewebe vorhanden ist.

Durch diese Untersuchungen und auch durch die schon oben angeführten Tatsachen ließ sich die Theorie von Adamkiewicz, daß die Krebszelle selbst der Parasit sei, nicht aufrecht erhalten. Die als junge Parasiten im Stroma von Adamkiewicz angesprochenen Zellen wurden allgemein als Leukozyten erkannt.

Trotz aller nachgewiesenen Irrtümer und Fehlschlüsse hielt Adamkiewicz auch späterhin noch in einer Polemik gegen Ribbert[6]), der ebenfalls die Beweisführung für den spezifischen Krebsparasiten als eine irrige hinstellte, an seinen Anschauungen fest.

In dem einen Punkte hatte Adamkiewicz allerdings Recht: Ribbert war der Ansicht, daß L. Pfeiffer der erste Autor gewesen wäre, der die Krebszelle als einen Parasiten (Kokzidie) angesehen und beschrieben hätte.

Die Priorität gebührt wohl Adamkiewicz: Aber der Unterschied ist doch der, daß Adamkiewicz die ganze Krebszelle als den Parasiten ansprach, während L. Pfeiffer, wie wir bald sehen werden, von intrazellulären Schmarotzern sprach. Dies hat wohl Ribbert

*) Über die therapeutische Verwendung des Kankroins siehe Bd. III_2, S. 509ff.
[1]) Wiener med. Wochenschr., 1893, Nr. 29/30.
[2]) Fortschritte der Medizin, 1893, Nr. 9.
[3]) Arbeiten aus der Berliner chirurgischen Klinik, 1893.
[4]) Wiener klin. Wochenschr., 1893, 37.
[5]) Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 11, Heft 2 (aus der Heidelberger Klinik).
[6]) Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 15 und 18.

übersehen, sonst würde er durch seine Bemerkung nicht den Prioritätsstreit hervorgerufen haben! Auch Adamkiewicz scheint den Unterschied zwischen seiner Auffassung von den Parasiten, und der von Pfeiffer, nicht genügend gewürdigt zu haben.

Gelegentlich der Besprechung des Verhältnisses der Embryonalzelle zur Krebszelle haben wir bereits auf die Versuche Kelling's hingewiesen, der behauptete, durch Impfungen mit ganz jungen Hühnerembryonen bösartige Geschwülste beim Hunde erzeugt zu haben (vgl. S. 367), während Birch-Hirschfeld und Garten nur ein vorübergehendes Wachstum der experimentell hervorgerufenen Tumoren beobachten konnten.

Ebenso wie Adamkiewicz, hielt auch Kelling die Krebszelle in toto für ein körperfremdes, von außen auf den Körper transplantiertes Gebilde — nur daß er sie nicht für ein Kokzidium, sondern für eine Embryonalzelle erklärte, die genau so parasitäre Eigenschaften besäße, wie ein wirklicher Parasit.

Kelling[1]) bekämpfte die Theorie, daß die Geschwulstzellen Körperzellen wären. Die großen biologischen Unterschiede zwischen einer normalen und einer Geschwulstzelle machen diese Theorie gänzlich unhaltbar. Demgegenüber fallen die morphologischen Ähnlichkeiten zwischen der Geschwulst- und der normalen Zelle kaum ins Gewicht.

Die Geschwülste, welche Kelling durch Einspritzung von Hühner- resp. Schweineembryonen erzeugt hat, sollen bei der mikroskopischen Untersuchung durchaus den Bau maligner Geschwülste gezeigt haben.

Kelling benutzte nun die biochemische Methode zum Nachweis, daß die Krebsgeschwulst fremde, tierische Eiweißarten enthalte.

Unter 21 Fällen wollte Kelling die Beobachtung gemacht haben, daß neunmal die Entstehung des Karzinoms (Ösophagus, Magen, Kolon, Rektum) auf den Genuß von Hühnereiern (Einführung von Hühnerembryonen!) und viermal auf die Einführung lebender Schweineembryonen zurückzuführen wäre (Mamma, Hoden, Ovarium).

Nach Kelling werden nämlich die trächtigen Uteri der Schlachttiere häufig zu Hundefutter verarbeitet und mit denselben Instrumenten (Fleischwolf, Beil, Klotz) zerkleinert, mit denen man auch das andere Fleisch bearbeitet. Die embryonalen Zellen können also, sowohl durch Genuß rohen Fleisches, als auch durch Stiche fleischfressender Insekten (z. B. von Fliegen) in den Körper gelangen[2]).

Kelling nahm die Prüfung der in den Geschwülsten vorhandenen fremden, tierischen Eiweißarten auf folgende Weise vor:

1. Einspritzung des Krebsbreies in Kaninchen und Fällung des Eiweißes vom Huhn resp. Schwein durch das Blutserum dieser Tiere.
2. Einspritzung von Hühner- resp. Schweineeiweiß in Kaninchen und Fällung von Geschwulstextrakt durch das Serum dieser Tiere.
3. Bildung von Geschwulstgruppen, indem man ein Tierkarzinom ausfindig macht, das mit Menschenkrebs die gleiche Eiweiß-

[1]) Wiener med. Wochenschr., 1904, Nr. 37 und 38. Münchener med. Wochenschrift, 1904, Nr. 13.

[2]) Auf die prophylaktischen Maßregeln, die Kelling auf Grund dieser Theorie empfiehlt, kommen wir noch an einer anderen Stelle zurück! Vgl. Bd. III_2, S. 420.

art hat und dann mit dem Tierkarzinom weiter spritzt und prüft, welche Menschenkarzinome dann ebenfalls durch das letztere Serum gefällt werden.

Kelling hat ferner das Blut von 15 krebskranken Menschen untersucht und zehnmal Präzipitine gefunden, achtmal gegen Hühnereiweiß und zweimal gegen Schweineeiweiß.

Diese Methode gestattet, nach Kelling (wenn sie mit den notwendigen Kautelen ausgeführt wird), sobald sie positiv ausfällt, den sicheren Schluß auf Karzinom. In einem Falle will Kelling allein auf den positiven Ausfall dieser Blutserumdiagnose hin einen okkulten Magenkrebs diagnostiziert haben, was durch die Laparotomie auch bestätigt worden wäre.

Man müßte noch einmal alle Gründe wiederholen, wie bei der Theorie von Adamkiewicz, um zu zeigen, daß die Beweise für die Annahme, daß die Krebszelle eine körperfremde Zelle sei, nicht erbracht worden sind.

Auch die von Kelling angegebene Präzipitinreaktion hätte, nach Noeggerath[1]), nicht den Wert, den Kelling ihr für die Krebsdiagnose vindiziert.

Jedenfalls sind diese Angaben Kelling's zurzeit noch nicht genügend nachgeprüft, und wir werden vielleicht noch an einer anderen Stelle Gelegenheit haben, auf diese Frage zurückzukommen*). Für uns handelt es sich an dieser Stelle nur darum, nachzuweisen, daß es bisher den Forschern nicht gelungen ist, nachzuweisen, daß die Krebszelle eine körperfremde Zelle sei, und damit fallen auch die auf dieser Hypothese aufgebauten Theorien.

Intrazelluläre Parasiten als Krebserreger.

Die bazillären Theorien. Unterschied zwischen den durch Spaltpilze erzeugten Geschwülsten und den echten Tumoren. Virchow's Stellung zur Bazillentheorie. Georg Meyer's Theorie.

Nachdem nun der Nachweis geführt worden war, daß die Krebszelle keine körperfremde Zelle wäre, glaubte man nunmehr die Ursache für die biologische Veränderung derselben in Mikroorganismen, die sich in der Zelle selbst ansiedeln, zu finden.

Angeregt wurde man zu diesen Untersuchungen hauptsächlich durch die Erfolge der Bakteriologie in bezug auf viele Infektionskrankheiten, bei denen es gelang, den Krankheitserreger in der Form eines Bazillus oder Kokkus zu finden.

Der erste Autor, der derartige Mikroorganismen für die Entstehung des Krebses verantwortlich machte, war Nepveu[2]) (1872), der nur allgemein von einer bazillären Krebsätiologie sprach.

Ebenso allgemein sprachen sich auch im Jahre 1881 Nedopil[3]) und Harrison Cripps[4]) über die bazilläre Ursache der Krebsentstehung aus. Das Karzinom ist, nach der Ansicht dieser Forscher, das Produkt

[1]) Vgl. Verhandl. deutscher Naturforscher und Ärzte, 18—24. Sept. 1904 (Breslau).

*) Vgl. Näheres in Bd. II, S. 1ff.

[2]) Vgl. Parasites dans le Cancer (Arch. de Méd. expér. Paris 1894, VI, p. 30).

[3]) Wiener med. Wochenschr., Bd. 31, p. 1374 und 1402 und: Anzeiger der k. k. Gesellsch. der Ärzte in Wien. 1881, Nr. 8.

[4]) Times and Gaz., 14. Mai 1881.

einer chronisch entzündlichen Irritation, welche bedingt ist durch die Invasion und Entwicklung eines spezifischen Mikroorganismus. Je nach dem Gewebe, in welchem sich dieser Parasit nun ansiedelt, entsteht entweder ein Karzinom oder Sarkom.

Die Krebszelle selbst ist das Produkt des irritativen Prozesses, hervorgerufen durch dieses spezifische Virus, welches z. B. Nedopil, der Qualität nach, in der Mitte zwischen dem Syphiliserreger und den Pyämiekokken stehend, ansieht.

Allein, bei diesen Forschern handelt es sich mehr um theoretische Erwägungen, und die Theorie von Nedopil wurde auch sofort von Kaposi und E. Albert[1]), als ungenügend gestützt, bekämpft.

Der erste Autor nun, der einen spezifischen Bazillus als Krebserreger gefunden zu haben und auch den experimentellen Nachweis hierfür erbracht zu haben glaubte, war Scheuerlen[2]). Dieser Forscher (Schüler von Leyden) fand 1,5—2,5 μ lange und 0,5 μ breite Bazillen mit deutlichen Bewegungen und ovoiden, glänzenden Sporen um ihren Mittelpunkt.

Die Färbung fand nach der Gram'schen Methode statt. Durch Impfung mit Reinkulturen (Kartoffelkultur!) dieses Bazillus will nun Scheuerlen karzinomähnliche, weiche Geschwülste bei Tieren hervorgerufen haben, die jedoch bald schrumpften und hart wurden.

Die Scheuerlen'schen Befunde erregten nicht nur in der wissenschaftlichen Welt ungeheures Aufsehen, zumal nicht nur von einzelnen deutschen, sondern auch von vielen ausländischen Forschern die Bazillenbefunde Scheuerlen's als richtig bestätigt wurden[3]).

Zu derselben Zeit veröffentlichte Schill[4]) (Dresden) Befunde von Doppelpunktstäbchen in Karzinomen, die er für Vegetationsformen eines Fadenpilzes hielt, und Carl Francke[5]) konnte die Befunde beider Autoren bestätigen.

Ebenso teilte auch Domingos Freire[6]) mit, daß er bei seinen Untersuchungen über die Ursache des Karzinoms zu denselben Ergebnissen wie Scheuerlen gelangt wäre. Freire stellte sich vor, daß die Bakterien im Blute als Zoogloea kreisen, dann zu Bazillen auswachsen, einen Ausweg aus dem Körper durch das Epithel suchen und letzteres zur Wucherung bringen.

Unabhängig von Scheuerlen, veröffentlichte auch zu derselben Zeit Lampiasi[7]) Bakterienbefunde beim Karzinom.

Lampiasi fand einen Bazillus mit Sporenbildung, auch im Blute kreisend. Impfungen mit Reinkulturen dieses Mikroorganismus sollen nach 50 Tagen kleine Knötchen mit weiten, alveolaren Stromamaschen und epithelialem Inhalte hervorgerufen haben.

Obwohl nun die Scheuerlen'schen Beweise für die Spezifizität des von ihm als Krebserreger bezeichneten Bazillus recht mangelhaft waren, fehlte es doch nicht sofort an Prioritätsansprüchen, nicht nur

[1]) Vgl. Verh. der Gesellsch. der Wiener Ärzte. 25. Nov. 1881.

[2]) Vgl. Deutsche med. Wochenschr., 1886, p. 48; 1887, p. 1033; 1888, p. 617. Berliner klin. Wochenschr., 1887, S. 935.

[3]) Vgl. auch C. Fortes: Das Carcinom. München 1888.

[4]) Deutsche med. Wochenschr., 1887, 48.

[5]) Münchener med. Wochenschr., 1888, 1.

[6]) Premières études expérimentales sur la nature du Cancer. Rio de Janeiro 1887. (Vgl. Verh. des Vereins für innere Medizin, Berlin, 19. Dez. 1887.) Vgl. auch Zentralblatt für die mediz. Wissensch., 1888, 10.

[7]) Sulla natura parasitaria dei tumori cancerosi (Riforma medica, 1888, 1 und 5).

von seiten deutscher, sondern auch besonders französischer Autoren, die diese anscheinend epochale Entdeckung für ihre Nation beanspruchen zu müssen glaubten.

Immer wiederholt sich in der wissenschaftlichen Welt dieser Vorgang, sobald es sich um eine wertvolle Entdeckung, oder um eine solche, die es zu werden verspricht, handelt.

Auch in diesem Falle, der, wie wir bald sehen werden, durchaus keinen Glanzpunkt in der deutschen Krebsforschung bildet, da der Scheuerlen'sche Bazillus sich als harmloser Saprophyt erwies, und obwohl etwas später der französische Forscher Raymond[1]) sich über den Scheuerlen'schen Bazillus lustig machte und die ganze Sache als ein „coup de théâtre" bezeichnete, suchte doch in der ersten Zeit Petit[2]) für seinen Landsmann Rappin[3]) die Priorität dieses Bazillenbefundes zu wahren, da dieser Forscher bereits im Jahre 1886 Diplokokken mit positivem Erfolge verimpft und aus dem Impfkarzinom (?) wieder den Diplokokkus in Reinkultur gezüchtet hätte.

Nun erinnerte man sich auch plötzlich, daß auch in anderen Tumorformen, aus denen sich aber leicht Karzinome bilden, schon von früheren Beobachtern Bazillen gefunden worden wären.

So erwähnt z. B. Tomasi Crudeli[4]) (1882), daß Majocci in den Warzen einen kleinen Bazillus entdeckt hätte, den er als „Bacterium porri" bezeichnete, während Babes[5]) in denselben Tumoren den Staphylococcus aureus fand. Kühnemann[6]) entdeckte in Papillomen einen Bazillus, der eine grüne Farbe entwickelte und auf Tiere verimpft (Hahnenkamm und Kaninchen!), wieder Papillome hervorgerufen haben soll.

Aber Mikroben, sagt Fabre-Domergue*), finden sich überall, man müßte Papillome im Innern einer angeborenen Zyste auf Bakterien untersuchen, dann würde dieser Befund eher eine Würdigung finden. —

Der Scheuerlen'sche „Krebsbazillus" wurde nun von den Krebsforschern der ganzen Welt einer eingehenden Nachprüfung unterzogen, und als Ergebnis aller dieser Untersuchungen stellte es sich heraus, daß es sich um einen ganz harmlosen Parasiten — um einen Kartoffelbazillus handelte.

Von deutschen Forschern führten den Nachweis hierfür Senger[7]), Baumgarten[8]) und besonders J. Rosenthal[9]). Dieser Autor erklärte den Scheuerlen'schen Bazillus für identisch mit Leptothrix epidermidis (Bordoni-Uffreduzzi), einem unschädlichen Hautschmarotzer.

A. Pfeiffer[10]) hielt den angeblichen Krebsbazillus für eine nicht pathogene Proteusform (Proteus mirabilis Hauser).

Zu denselben Ergebnissen kamen auch die französischen und englischen Krebsforscher.

[1]) Gaz. des hôp., 1889, p. 105.
[2]) l'Union méd., 1887, p. 152.
[3]) Sur le microbe du carcinome (Comptes rend. de la Soc. de Biologie, 1887).
[4]) Vgl. Fabre-Domergue: Les Cancers épithéliaux etc. Paris 1898.
[5]) Observations sur quelques lésions infectieuses des muqueuses et de la peau (Journ. de l'Anat., 1884, p. 39).
[6]) Vgl. Fabre-Domergue.
*) l. c. S. 373.
[7]) Berliner klin. Wochenschr., 1888, 10.
[8]) Zentralblatt für Bakteriologie, 1888, Bd. III, S. 397.
[9]) Zeitschrift für Hygiene, 1889, S. 161.
[10]) Deutsche med. Wochenschr., 1888, 11.

v. Ermengem[1]. Verneuil[2]) und Nepveu[3]) bestritten ganz entschieden die Spezifizität des Scheuerlen'schen Bazillus und waren der Ansicht, daß die gefundenen Bakterien erst eine sekundäre Erscheinung wären. (Die Ansicht von Raymond haben wir schon vorhin erwähnt, vgl. S. 551.)

Ballance und Shattock[4]) haben ebenfalls durch sehr eingehende Untersuchungen sich von der Richtigkeit der Scheuerlen'schen Mitteilungen nicht überzeugen können.

Die Jagd auf Bazillen wurde trotzdem eifrig fortgesetzt. Man fand nun, selbst in nicht ulzerierten Krebsen, auch die gewöhnlichen Entzündungs- und Eitererreger (Staphylokokken und Streptokokken), die selbstverständlich nicht als spezifische Krebserreger angesehen werden konnten (Bracela[5]), Zahn[6]), Ribbert[7]) u. a.).

Nur Koubasoff[8]) glaubte wieder einen spezifischen Bazillus entdeckt zu haben. In einem Magenkarzinom will er einen beweglichen, eiförmigen Bazillus gefunden haben, der auf Gelatine und Agar schuppenartige, nicht verflüssigende Kolonien bildete.

Impfungen mit Reinkulturen dieses Bazillus wirkten auf Meerschweinchen nach 1—8 Wochen tödlich. Auf dem Peritoneum und im Perikard sollen sich viele Knoten, etwa kirschgroß und von weißlicher Farbe, gefunden haben. Koubasoff glaubte eine allgemeine Karzinose vor sich zu haben. Allein, den Beweis dafür, daß es sich um echte Karzinome handle, hat er nicht erbracht. Er sprach auch selber nur von krebsähnlichen Tumoren.

Auch dieser Bazillus konnte also nicht als der Krebserreger angesehen werden.

Josef Schütz[9]) hat bei seinen bakteriellen Untersuchungen Stäbchen von der Form der Tuberkelbazillen, Kokken und große, wetzsteinförmige, sporenhaltige Bazillen mit spitzen Enden in einem Lippenkarzinom gefunden, hielt aber alle diese Mikroorganismen nicht für die Krebserreger.

Ebenso fand auch Adamkiewicz[10]), bei Anwendung der Gramschen Methode, in Krebsgeschwülsten regelmäßig Kokken, die in unregelmäßigen Haufen gewöhnlich an den peripherischen Schichten der Kankroidzwiebeln lagen.

Späterhin trat nun wieder der französische Chirurg Doyen[11]) mit der Behauptung auf, den Krebserreger in Gestalt eines Kokkus gefunden zu haben, den er als „Micrococcus neoformans" bezeichnete. Besonders häufig will Doyen diesen Parasiten, der Ketten von 6—8 Gliedern bildet, in den Metastasen gefunden haben. Kulturen auf Agar-Agar bilden einen grauen, zähen Belag, Gelatine wird langsam verflüssigt. Der Parasit ist, nach Doyen, sehr schwer zu kultivieren.

[1]) Bullet. de la Soc. belg. Januar 1888.
[2]) Revue de Chirurg. 10. Oct. 1889.
[3]) Gaz. hebdom. 4. Mai 1888.
[4]) Transact. of the Pathol. Soc. of London, XXXVIII, p. 412.
[5]) Bollet. delle Sc. med., 1889.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 117, p. 26.
[7]) Deutsche med. Wochenschr., 1891, 1.
[8]) Wiener klin. Wochenschr., 1889, 5. Wiener med. Presse, 1890, 29, 30. Zentralbl. f. Bakt., Bd. VII, 1890, 10.
[9]) Mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt 1890. 237 S., 8°, mit 3 Tafeln.
[10]) Untersuchungen über den Krebs usw. Wien 1893.
[11]) 31. Chirurgenkongreß. Berlin 1902.

Das Zentrum der Krebsgeschwulst ist sehr häufig steril. (Nachweis dieser Kokken in Schnitten mittels Thionin und Safraninfärbung, Färbung nach Gram, kombiniert mit Karmintinktion.)

Nach Doyen nun fressen die Epithelien die Mikroben, wie die Phagozyten, auf. Die Epithelien werden gereizt, und es beginnt nun ein Kampf gegen die Mikroben. Überwiegt die phagozytäre Eigenschaft der Zellen, dann steht der Tumor still, sonst wächst er.

Bis in die neuere Zeit hinein suchte Doyen seinen „Micrococcus neoformans" zu retten, doch stieß er überall, auch bei seinen Landsleuten, auf Opposition und Mißtrauen. Doyen behauptete, bei 20 Tieren durch Impfungen mit seinem Mikrokokkus positive Ergebnisse erzielt zu haben, ferner wäre es ihm gelungen, mit seinen Kulturen und dem Blutserum der Krebskranken eine Agglutinationsreaktion nachzuweisen, die, nach Doyen, mindestens ebensoviel Sicherheit gibt, wie die Serumdiagnose beim Abdominaltypus[1]).

Obwohl Cornil und die angesehensten Mitglieder der Pariser Société anatomique behaupteten, daß Doyen bei seinen Versuchstieren subakute und chronische Entzündungen, aber keinen Krebs hervorgerufen hätte, beschloß man doch, die Doyen'schen Mitteilungen durch eine Kommission, zu der auch Metschnikoff gehörte, nachprüfen zu lassen. Die Untersuchungen dieser Kommission lauteten entschieden ablehnend. Der Micrococcus neoformans wurde auch konstant in gutartigen Tumoren gefunden. Die von Doyen experimentell erzeugen Tumoren wurden als Karzinome resp. Sarkome nicht anerkannt (vgl. Deutsche med. Wochenschrift, 1905, S. 2018).

Es gibt jedoch eine große Zahl gewichtiger Gründe dafür, daß wir den angeblichen Krebserreger überhaupt nicht unter den Spaltpilzen, den Bazillen und Kokken suchen dürfen.

Wir haben schon gelegentlich der Besprechung des Verhältnisses der Metaplasie zur Metastasenbildung (vgl. S. 511) darauf hingewiesen, welch ein fundamentaler Unterschied zwischen den durch Spaltpilze hervorgerufenen Infektionskrankheiten und den echten Tumoren besteht. Bei ersteren handelt es sich um lokale Gewebswucherungen, hervorgerufen durch den Reiz der Parasiten, um ein Granulationsgewebe, aus emigrierten Leukozyten und jungen Bindegewebszellen bestehend. Die Bakterien sind auf das Bindegewebe als ihren Mutterboden angewiesen, normale Epithelien werden primär von Spaltpilzen nicht angegriffen. Die Beteiligung des Epithelialgewebes ist erst sekundärer Natur. Bei der Krebsbildung wird das Nachbarepithel atrophisch, wären Parasiten im Spiel, dann müßte es auch krebsig werden.

Ebenso verhält es sich mit den Metastasen. Die Spaltpilze, z. B. die Tuberkelbezillen, reizen, sobald sie verschleppt werden, das neue Gewebe zur Tuberkelbildung.

Beim Karzinom jedoch sind die Metastasen abhängig vom Primärherd und tragen auch vollständig den Charakter des Primärtumors.

Man hat nun bei den Metastasen an eine Symbiose der Zelle mit dem Parasiten gedacht; möglich wäre dies ja wohl, aber, da der Parasit eine normale Epithelzelle nicht infiziert und sie auch zerstören würde, so ist also ein solcher Vorgang bei den Spaltpilzen auszuschließen.

[1]) Mit der Serumbehandlung Krebskranker seitens dieses Forschers werden wir uns noch späterhin zu beschäftigen haben. Vgl. Bd. III_2, S. 515ff. (Vgl. auch Deutsche med. Wochenschr., 1905, 15.)

Wollte man die Krebsmetastasen als eine Wirkung der verschleppten Spaltpilze ansehen, dann müßte man diesen Parasiten die Fähigkeit zuschreiben, heteroplastisch auf das Gewebe einzuwirken, also aus Bindegewebszellen Epithelzellen hervorzurufen, was entwicklungsgeschichtlich, wie wir gesehen haben, nicht möglich ist. Die Spaltpilze können nur ein dem Mutterboden homologes Gewebe erzeugen. Ein Plattenepithelkrebs hingegen erzeugt nur Metastasen von derselben Struktur, ebenso die Zylinder- und Drüsenkrebse!

Es müßten also soviel Bakterienarten vorhanden sein, als Epithelarten. Weshalb siedelt sich denn der Bazillus des Plattenepithelkrebses z. B. nicht gelegentlich auch im Magen an? Weshalb entsteht ein Plattenepithelkrebs nur da, wo Plattenepithel vorhanden ist?

Man sieht, die bazilläre Ätiologie hält allen diesen Einwänden gegenüber nicht stand.

Wohl aber vertrug sich die bazilläre Theorie mit Virchow's Krebslehre.

Denn so hatte sich Virchow die Entstehung des Krebses gedacht[1]. Irgendein Virus — es kann auch ein Bazillus sein —, denn, wie wir an einer anderen Stelle erörtert haben (vgl. S. 281), verträgt sich die Bazillentheorie durchaus mit der Zellularpathologie — irgendein Bazillus also, dachte sich Virchow, gelangt ins Bindegewebe, verursacht hier eine formative Entzündung und die Bildung von heterologen Epithelmassen. Die Metastasen würden durch Zellen verursacht, die mit dem spezifischen Krebsvirus durch den Blutstrom an einer anderen Stelle abgelagert werden. Das Gewebe erkrankt dann an Ort und Stelle!

Virchow's Autorität, trotzdem seine Bindegewebstheorie nur noch ein historisches Interesse in der Krebspathologie hatte, war so groß, daß man allgemein gespannt war, wie sich dieser Altmeister der Pathologie zu der Bazillentheorie stellen würde.

Spencer-Wells fragte Virchow direkt brieflich an, was er von der Bazillentheorie hielte[2]. Virchow schickte seine damals gerade veröffentlichte Arbeit: Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms ein, in der er seine Ansicht formulierte:

„Bis jetzt sind die Ergebnisse auch der eifrigsten Forschung noch nicht in einer überzeugenden Demonstration vorgelegt worden. Indes ist die Möglichkeit eines solchen Vorkommens nicht einfach abzuweisen, ja, man kann zugestehen, daß mit dem Auffinden eines spezifischen Bacillus ein wichtiger Fortschritt in der Diagnose und Prognose des Carcinoms gemacht werden würde. Der Versuch, alle Erscheinungen der Krebswucherung bis zur Dissemination und Metastase auf die Verbreitung der Krebszellen zurückzuführen, ist keineswegs durch anatomische und experimentelle Feststellungen so sicher unterstützt, daß für einen anderen Modus der Erklärung kein Raum übrig blieb. Ungeachtet ist aber auch das Bedürfnis nach einem Krebsbacillus kein so großes, daß wir ohne denselben jeder Möglichkeit eines

[1] Vgl. Geschwülste, Bd. I, 5. Vorlesung.

[2] Über Krebs und carcinomatöse Krankheiten. 2. Morton-Lecture in London, 29. Nov. 1888. Deutsch von Junker von Langegg: Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, Nr. 337. Wie schon gelegentlich erwähnt (vgl. S. 431 Anm. 2), machte John Thomas Morton von Caterham Valley dem Royal College of Surgeons in London eine Schenkung zum Studium der Natur des Krebses unter der Bedingung, daß alljährlich von einer Autorität ein Vortrag über dieses Thema gehalten würde. Der erste Vortrag wurde im Jahre 1887 von Sir James Paget gehalten.

Verständnisses beraubt sein würden! Tierische und menschliche Zellen besitzen ebenso gut wie Bakterien die Fähigkeit, auf den Stoffwechsel bestimmend einzuwirken und wirkungsfähige Sekretstoffe der verschiedenen Art zu erzeugen. Warum sollen wir diese Fähigkeit gerade den Krebszellen bestreiten, welche in vielen und gerade den schlimmsten Fällen in so ausgeprägtem Maße den Habitus von Drüsenzellen an sich tragen?"

Also auch Virchow verzichtete schließlich auf den Krebsbazillus. Allgemein war man mit Verneuil[1]) der Ansicht, daß das Auftreten von Bakterien in Krebsgeschwülsten nur sekundärer Natur wäre, und daß sie nur, wie auch in anderen Geweben, als Entzündungs- und Eitererreger wirkten.

Trotz aller Abweisungen einer bazillären Krebsätiologie suchte späterhin, außer Doyen, noch Georg Meyer[2]) den Spaltpilzen eine Bedeutung für das Zustandekommen der Krebsgeschwulst zuzuschreiben.

Meyer verlegt die Tätigkeit dieser Parasiten in das adenoide Gewebe, welches er als das Muttergewebe aller bösartigen Geschwülste ansieht. Durch die Reizung der Spaltpilze wird das adenoide Gewebe zur Wucherung gebracht, und es können sich dann nicht nur Lymphome, sondern auch Karzinome und Sarkome bilden. In den Karzinomen gerät das Epithel erst sekundär in Wucherung.

Wie aber Ribbert[3]) richtig bemerkt, läßt sich mit Sicherheit voraussagen, daß Meyer mit seiner Theorie niemals den Beifall aller derer gewinnen wird, die mit dem charakteristischen, anatomischen Verhalten der malignen Tumoren auch nur einigermaßen vertraut sind.

Man kann wohl zurzeit die bazilläre Krebstheorie als einen überwundenen Standpunkt ansehen und sie den zahlreichen anderen Theorien anreihen, die viel versprochen und nichts, oder wenig gehalten haben.

Der Ruf nach einem spezifischen Krebsparasiten erscholl aber immer lauter, und wie man zu Laënnec's Zeiten so lange rief, bis man die „spezifische Krebszelle" hatte, so suchten auch jetzt die Forscher nach einem Parasiten, und da die „Spaltpilze" vorläufig abgetan waren, sah man sich im Tierreiche nach einem anderen Parasiten um.

Ein großes, noch wenig erforschtes Gebiet niederer Lebewesen — die Protozoen — wurde nun eifrig durchstudiert, um zu sehen, ob etwa Schmarotzer dieser Art in den Karzinomgeschwülsten zu finden wären. Shattock und Ballance[4]) hatten zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß vielleicht Protozoen die Ursache der Krebsentstehung bilden. Welche Ergebnisse diese eifrigen Forschungen für die Krebsätiologie gehabt haben, soll uns nun im folgenden beschäftigen.

[1]) Revue de Chir., vol. IX, p. 10.
[2]) Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 359.
[3]) Vgl. Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 745.
[4]) l. c. S. 133.

Die Protozoen und andere niedere, tierische Lebewesen als Krankheitserreger.

Ätiologische Bedeutung der Protozoen für Krankheiten nicht krebsiger Natur. Die Aktinomykosis und Bilharzia und ihre Beziehungen zur Krebskrankheit. Echinokokkenähnliche Blasen als angebliche Krebsparasiten (Fortes). Beziehungen der Trichinen, Echinokokken und der Milben zur Krebsätiologie. Die Parasitenbefunde beim Molluscum contagiosum. Psorospermien als Krankheitserreger bei der Darier'schen Hautkrankheit (Psorospermose folliculaire végétante) und bei der Paget'schen Krankheit. Neuere Untersuchungen über die Paget'sche Krankheit. Albarran's Psorospermienbefunde in Epitheliomen.

In neuerer Zeit sind viele Organismen aus der Reihe der Protozoen in ätiologische Beziehung zu Infektionskrankheiten gebracht worden.

Wir erinnern nur an das Plasmodium malariae, das zuerst von Laveran[1]) im Jahre 1881 im Blute Malariakranker gesehen wurde, an die durch Amöben hervorgerufene Dysenterie[2]) usw.

Besonders eingehend beschäftigten sich aber mit den Beziehungen von Protozoen zu Infektionskrankheiten Neißer und L. Pfeiffer.

Neißer[3]) glaubte z. B. Protozoen, besonders Kokzidien, für die Entstehung der Acne varioloformis verantwortlich machen zu müssen. Nach seiner Ansicht ist jede Hornkugel ein Parasit, und in seinen Tafeln hat er auch ein echtes Sporozoon (Sömmridis) abgebildet.

L. Pfeiffer[4]) glaubte ebenfalls eine große Reihe von Infektionskrankheiten, deren Krankheitserreger bisher nicht gefunden werden konnte, auf eine Infektion durch Protozoen zurückführen zu können (Herpes zoster, Scharlach, Masern, Variola). Bei diesen Krankheiten sollen im Blute freischwimmende, geißelführende Amöben kreisen, nach deren Verschwinden aus dem Blute die Zellerkrankung der Epithelien der Oberhaut beginnt. Die Amöben bleiben, nach Pfeiffer, in den Epithelien stecken und verursachen eine Entzündung und Blasenbildung; in den Blasen will Pfeiffer nun auch diese Organismen gefunden haben. Die Befunde von Pfeiffer wurden auch von mehreren anderen Forschern bestätigt[5]).

Als Erreger des Kopfekzems will Lindner[6]) ein Infusorium aus der Klasse der Ziliaten, eine Vortizelle, gefunden haben, und späterhin glaubte man auch Flagellaten als Krankheitserreger der Syphilis ansehen zu müssen.

Die Beziehungen, in welche man Protozoen zu Krankheiten gebracht hat, sind also mannigfacher Art; aber bei allen den genannten Krankheiten hat man es nicht mit Tumorenbildungen zu tun.

Es fragt sich nun, ob es auch niedere Organismen, die nicht zu den Spaltpilzen gehören, gibt, die imstande sind, eine geschwulstartige Erkrankung hervorzurufen!

Die Aktinomykosis war nun die erste geschwulstartige Erkrankung, bei der man Organismen fand, die imstande sind, echte Tumoren hervorzurufen.

[1]) Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol., 1881, p. 798.
[2]) Vgl. Kartulis: Virchow's Archiv, Bd. 105.
[3]) Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis, 1888, S. 553.
[4]) Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1890.
[5]) Vgl. Wasielewski: Ref. im Zentralbl. f. pathol. Anatomie, 1893, Bd. 4, S. 71; Dohle: Zentralbl. f. pathol. Anat., 1892, S. 150; Ruete und Enoch: Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 29 und Buttersack: ibidem, S. 1362.
[6]) Monatshefte für prakt. Dermatologie, Bd. 16, 1893, Nr. 1.

Wie Ledoux-Lebard[1]) hervorhebt, waren Rivolta und Perroncito die ersten Autoren, die Pilze bei der Aktinomykosis entdeckten. Die Befunde dieser Autoren blieben jedoch unbeachtet, bis Bollinger, der die Arbeiten der beiden italienischen Forscher nicht kannte, gleichfalls den Pilz fand[2]).

Ledoux betrachtete die Aktinomykosis als eine krebsartige Geschwulst („l'Actinomycose est une variété de Cancer"!).

Allerdings stand Ledoux mit seiner Ansicht vereinzelt da. Außer ihm glaubte kein Autor, daß der Aktinomyzespilz imstande wäre, einen echten, krebsartigen Tumor hervorzurufen, obwohl man früher die Aktinomykosis mit Sarkom, Enzephaloid und Fibrom identifizierte. Man war lange schwankend, wie man diesen Pilz klassifizieren sollte. Man rechnete ihn zu den Schimmelpilzen, Lepthotrix, Streptothrix, Oospora usw.

Behla[3]) zählte den Aktinomyzespilz zu den Kladosporien (Pflanzenparasiten).

Es gibt also Pilze, die Tumoren hervorrufen können. Aber diese Tumoren sind doch klinisch und anatomisch nicht mit den Krebstumoren zu vergleichen. Es sind vor allen Dingen keine Epithelialtumoren, wie sie doch alle Krebsgeschwülste darstellen.

Nun gibt es aber Parasiten aus dem Tierreiche, die imstande sind, die Epithelien zu solcher Wucherung anzureizen, daß wirkliche, Epithelialtumoren entstehen, die nur klinisch sich von den echten Karzinomen unterscheiden.

Die Eier des von Bilharz, im Jahre 1851 entdeckten Distoma haematobium sind z. B. imstande, derartige Wucherungen hervorzurufen. Der erste Autor, der einen derartigen, durch diesen Parasiten hervorgerufenen Tumor beschrieb, war Sonsino[4]), doch bezeichnete dieser Autor den Tumor nur allgemein als Polypen. Es folgten dann Mitteilungen von Conénon[5]), Zancarol[6]), Damaschino[7]) und Kartulis[8]), über Befunde von Bilharziaeiern in der Blase, Ureteren, Rektum, Prostata, Kolon, im Pfortadersystem, Herzen und Lungen. Stets übten diese Eier einen Reiz auf das Gewebe aus und gaben Veranlassung, besonders in der Blase, zu Papillombildungen.

Ein durch Bilharziaeier hervorgerufenes Fibroadenom des Rektums beobachtete Belleli[9]).

Der erste Autor nun, der diesen Parasiten mit der Krebsbildung in Beziehung brachte, war Harry Fenwick[10]), der bei einem Patienten, welcher früher an der Bilharzia litt, einen Blasenkrebs entstehen sah, in dessen Umgebung man viele Eier dieses Parasiten vorfand; niemals allerdings fanden sich diese Eier in dem Tumor selbst.

Diese Beobachtung blieb nicht vereinzelt. Es mehrten sich die Mit-

---

[1]) Cancer et Actinomycosis: Arch. génér. de Médecine, 1885, S. 435.

[2]) Vgl. auch Firket: Revue de Méd., April 1884; Belfield: The med. News, 24. Nov. 1883; Bricon: Progrès méd., 16. Febr. 1884.

[3]) Zentralbl. f. Bakter., Bd. 19, 1898.

[4]) Arch. génér. de Méd., 1876, p. 652.

[5]) Sur le parasitisme vésical. Thèse de Paris 1881.

[6]) Soc. méd. Hôp., 1882.

[7]) Dés altérations occasionnées par le Distome haematob. dans les voies urinaires et dans le gros intestin (Soc. méd. Hôp., 1881).

[8]) Virchow's Archiv, Bd. 99 und Bd. 152, Heft 3.

[9]) Progrès méd., 1885, II, p. 51.

[10]) Transact. Pathol. Soc. of London, 1888, p. 183.

teilungen über die innigen Beziehungen, in welche die Bilharzia zur Krebsbildung gebracht wurde.

So teilte z. B. Harrison[1]) mit, daß er unter fünf Fällen von Bilharzia viermal einen Blasenkrebs entstehen sah, auch Virchow[2]) konnte während seines Aufenthalts in Ägypten einen derartigen Fall beobachten, und Kartulis konstatierte unter 300 Fällen von Bilharziaerkrankung neunmal das sekundäre Entstehen eines Epithelialkarzinoms der Blase, dessen Epithelien verkalkte Distomeneier enthielten.

Ja, einzelne Forscher, z. B. J. Albarran und Léon Bernard[3]), sahen die Distomeneier als direkte Ursache des Krebses an.

Auf Grund ihrer Untersuchungen und Beobachtungen kommen diese Forscher zu folgendem Ergebnis:

„Les observations . . . montrent la possibilité de la formation de Tumeurs épithéliales sous l'influence des oeufs de Bilharzia haemat. Il existe des néoplasmes épithéliaux, dont l'origine parasitaire est incontestable.“

Aber in allen diesen Fällen ist es nicht ganz sicher, ob es sich wirklich immer um ein echtes Karzinom, und nicht um eine papilläre Epithelwucherung gehandelt hat; die Distomeneier mögen wohl eine Gelegenheitsursache, deren es ja so viele gibt, zur Krebsbildung gegeben haben[4]), aber als direkte Ursache des Krebses sind sie nicht anerkannt worden.

Nur in neuerer Zeit hat Askanazy[5]) wiederum versucht, einen ähnlichen Parasiten, das Distomum felineum, das besonders bei Fischen (Plötzen!) als Schmarotzer haust, und bei Katzen die sog. Katzenegelerkrankung hervorruft, in Beziehung zur menschlichen Krebskrankheit zu bringen, auf Grund eines Befundes von vielen Distomeneiern in den Gallengängen eines an Gallertkarzinom der Leber verstorbenen Mannes.

Auf experimentellem Wege bemühte sich C. Fortes[6]), den Krebserreger zu finden und glaubte ihn in einem dem Echinococcus multilocularis ähnlichen Parasiten entdeckt zu haben.

Fortes versuchte durch einen Verdauungsprozeß der krebsigen Gewebsteile den Krankheitserreger zu isolieren.

Zu diesem Zwecke zerrieb er einen Hundemagen ganz fein, ließ die Masse 24 Stunden lang in Alkohol und 10 Stunden in Glyzerin liegen, filtrierte die Masse und legte dann in diesen Saft die Karzinomschnitte hinein. In einem Brutschrank ging dann der Verdauungsprozeß vor sich.

Ist die Verdauung vollendet, dann sieht man in der trüben Flüssigkeit mikroskopisch große Kugeln schwimmen mit scharfer Kontur und dünner Wandung aus einer hyalinen, strukturlosen Masse bestehend. An einer Stelle dieser Kugel findet sich eine kleine Vertiefung, von der ein Gang in das Innere der Kugel führt. Im Inneren der großen Kugel befinden sich kleine Kugeln zwischen einem feinkonturierten Netzwerk. Die Bälkchen dieses Netzwerkes liegen immer in derselben Anordnung.

[1]) Lancet, 1889, II, p. 163 (Specimens of Bilharzia affecting the urinary organs).

[2]) Virchow's Archiw, Bd. 113, 1888, S. 369.

[3]) Sur un cas de Tumeur épithéliale due à Bilharzia haematobia. Contribution a l'Étude de la pathogénie du Cancer (Archives de Méd. expér., 1897, p. 1096 bis 1123) Vgl. auch R. Blanchard: Traité de Zoologie méd., T. I, Paris 1899 und Laveran und Blanchard: Les Hématozoaires de l'homme et des animaux, Paris 1895.

[4]) Vgl. auch Nauwerck: Zentralbl. f. allg. Pathologie, Bd. 9, 1898, S. 511. Vgl. über die Beziehungen der Bilharzia, Aktinomykosis usw. zur Krebsbildung, Bd. II, S. 286 und S. 898 ff.

[5]) Deutsche med. Wochenschr., 1904, 19.

[6]) Das Carcinom. München 1888. (10 Seiten Text mit 5 Tafeln.)

Die Kapselmembran wird durch verdünnte Methylenblaulösung sichtbar gemacht.

Diese Gebilde sind, nach Fortes, keine Epithelien; denn es gibt, nach Fortes, im menschlichen Körper keine Epithelzellen, die so genau gleichmäßig immer die Form eines plattgedrückten, scharf begrenzten Ovals bieten, wie diese in den Kapseln enthaltenen Kügelchen oder Früchte.

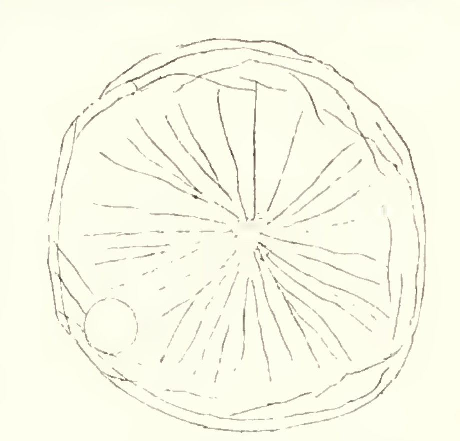


Fig. 16.
Aus Fortes: Das Carcinom. Taf. IV, Fig. 2. Kapseln eines Brustdrüsenkrebses.

Im Jugendzustande besitzen diese Kügelchen nur einen granulierten Inhalt, aber keinen Kern, dann tritt in der Mitte der konkaven Seite ein Punkt durch intensivere Färbung hervor, vergrößert sich und wird zum Bläschen (vgl. Fig. 17), durch scharfe Linien von dem Inhalt der Frucht getrennt. Das Bläschen wächst mit der Frucht und wird eiförmig.

In dem granulierten Inhalt treten besonders zwei Körnchen hervor, die in der Längsachse gleich weit vom Zentrum liegen. Diese wachsen weiter und stellen neue Jugendformen der Früchte dar. Sie unterscheiden sich von einem Kern durch das Fehlen von Kernkörperchen. Das Bläschen ist mit Kernfarben nicht färbbar, ist also kein Kern.

Die Früchte liegen immer in der Wand der Kapsel. Die Größe der Krebskapseln beträgt, nach Fortes, im Durchschnitt = 0.0890 mm, während die der Epithelzelle = 0.0266 : 0,0090 mm ist.

Die Präparation der Karzinomschnitte war folgende: Die Schnitte wurden etwa 24 Stunden lang in 1%ige Osmiumsäure gelegt, dann ausgewaschen und in gesättigte Oxalsäurelösung gebracht.



Fig. 17.
Aus Fortes: Das Carcinom. Taf. I, Fig. 2. Reife Krebsfrucht. α) zentrales Bläschen mit nicht gefärbtem Inhalt, β) größere Granula.

Nach Fortes handelt es sich beim Krebs weder um eine Epithelial- noch um eine Bindegewebegeschwulst, sondern um eine Einwanderung und Wucherung von Parasiten (Blasentieren), die den Forschern bisher entgangen sind, weil sie so durchscheinend sind.

Die Epithelzellen sind die Früchte der Parasiten, die alveoläre Struktur Virchow's stellen die Blasenwände dar, deren gallertiger Inhalt durch eine Art Koagulation uns als Balkengerüst, oder als Netzwerk imponiert.

Die Befunde von Fortes wurden als abenteuerlicher Natur hingestellt und von keinem anderen Autor bestätigt. Wie wir jedoch noch späterhin sehen werden, haben einzelne Gebilde, die Fortes beschrieben und abgebildet hat, eine ganz frappante Ähnlichkeit mit den noch späterhin zu schildernden Befunden von Schüller.

Der einzige Autor, der die Fortes'schen Befunde einer Kritik unterzog, war Adamkiewicz[1]), der, obwohl er selbst die ganze Krebszelle für den gesuchten Parasiten hielt, die Gebilde von Fortes als Degenerationsprodukte zerfallener Kerne ansah.

[1]) l. c. S. 541.

Wir haben bereits an anderen Stellen (vgl. Bd. II, S. 286; Bd. III_1, S. 234, 246, 264 usw.) auf die Beziehungen tierischer Schmarotzer zur Krebsentstehung hingewiesen und nachweisen können, daß diese Parasiten nur als auslösender Reiz, wie auch andere Reize (vgl. auch Bd. II, S. 34ff.) gewertet worden sind.

Die ältesten Beobachtungen in dieser Beziehung betreffen die Befunde von **Trichinen** in Krebsgeschwülsten.

Der erste Autor, der über einen derartigen Befund berichtete, war Groth[1]).

Im Nov. 1861 wurde von v. Thaden eine 52jährige Frau wegen Mammakarzinom mit Achseldrüsenschwellung operiert. Im Mai 1862 trat ein Rezidiv ein, welches als Markschwamm diagnostiziert wurde.

Der Prosektor, Dr. Timm, fand nun in dem karzinomatösen Knoten abgekapselte Trichinen. Die Operierte starb im Februar 1864.

Groth lenkte die Aufmerksamkeit auf diesen Befund, in der Annahme, daß der Trichinenbefund in irgendeinem Zusammenhang mit der Krebsentwicklung stehen müßte.

Kurze Zeit vorher hatte auch B. v. Langenbeck[2]) einen Fall von Hautkrebs mit eingekapselten Trichinen beobachten können.

Dann teilte O. v. Linstow[3]) einen derartigen Fall mit.

Bei einer von Redeker wegen Brustdrüsenkrebs operierten 59jährigen Frau fanden sich in dem exstirpierten Tumor, besonders im M. Pectoralis major, verkalkte Trichinen.

Bis in die Neuzeit hinein finden sich vereinzelte, derartige Mitteilungen in der Literatur, u. a. von Strandgaart[4]) (Mammakarzinom), Hedinger[5]) und Babler[6]) (Lippenkrebs) und E. Hollander[7]) (Zungenkrebs).

Daß die Trichinen oft viele Jahre, ja Jahrzehnte lang, sich lebend im menschlichen Organismus vorfinden können, hat schon Klopsch (Breslau) im Jahre 1866 in einem Fall beobachten können (Virch. Arch., Bd. 35, 1866, S. 609).

Bei einer Frau, die im Jahre 1842 eine klinisch nachweisbare Trichinenerkrankung überstand, entwickelte sich 21 Jahre später ein Mammakarzinom, welches am 16. Mai 1863 von Middeldorpf exstirpiert wurde.

Nach zwei Jahren trat ein Rezidiv auf, und es wurden beim Abpräparieren der Drüsen in den Interkostalmuskeln noch lebende Trichinen gefunden.

Auch aus neuerer Zeit liegt eine ähnliche Beobachtung von V. Babès[8]) vor, der bei einem Kranken mit Pleurakrebs, noch 21 Jahre nach der Infektion, lebende Trichinen vorfand.

Von anderen Parasiten, die als auslösende Ursache einer Krebsentwicklung, also als indirekte Ursache der Krebsbildung, angesprochen wurden, sind besonders noch zu erwähnen der Strahlenpilz*), der Cysticercus fasciolaris**) und der Echinokokkus.

Wir haben über die Beziehungen dieser Parasiten zum Karzinom bereits an anderen Stellen berichtet (vgl. Bd. II, S. 286), und wir werden bei einer Neubearbeitung noch ausführlicher auch auf die neuesten Forschungen zurückkommen.

Wir wollen an dieser Stelle nur noch kurz erwähnen, daß auch in jüngster Zeit (Christeller[9]) drei Fälle von primärem Karzinom mit Echinokokken in demselben Organ beobachtete, und zwar saß der Echinokokkus zentral im Tumor.

Eine große Rolle spielten auch die verschiedenen **Milbenarten**, die teils als direkte Entstehungsursache, teils als indirekte Erreger — in der Art eines Zwischenträgers, etwa wie bei der Malaria — angesehen wurden.

Ganz besonders bemühte sich E. Saul[10]) in zahlreichen Abhandlungen die Beziehungen der Milben zur Krebsentstehung zu klären.

[1]) (Damals Cand. med. aus Pinneberg.) Ein Fall von geheilter Trichinenkrankheit (Virchow's Archiv, Bd. 29/1864, S. 602).

[2]) Verhandl. der Berliner med. Gesellschaft, 20. Mai 1863 (Deutsche Klinik, 1863, Bd. 21). Vgl. auch J. Fibiger (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 17/1920, S. 47).

[3]) Über das Vorkommen von Trichina spiralis in einem Scirrhus der weiblichen Brustdrüse und in den Muskeln des Iltis (Virchow's Archiv, Bd. 41/1868, S. 379).

[4]) Ugeskrift for Laeger, 1900.

[5]) Schweiz. med. Korresp.-Bl., 1909, Nr. 13.

[6]) Annals of Surgery, Vol. 47/1908.

[7]) Mitteilung von J. Fibiger (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 17/1920, S. 47).

[8]) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 42/1906, S. 511.

*) Vgl. v. Hedry (Bruns' Beiträge, Bd. 129/1923, S. 157).

**) Vgl. Bridré (II. Internation. Krebskonferenz, Paris 1910, S. 776); Bridré et E. Cornil (Bullet. de l'Assoc. franç. pour l'étude du Cancer, Paris 1910, T. III, p. 318; Borrel, ibidem, p. 322.

[9]) Berliner med. Gesellschaft, 11. Juli 1928.

[10]) Fast alle im Zentralbl. f. Bakteriol. erschienen (Bd. 66/1912; Bd. 71/1913; Bd. 75/1914, H. III; Bd. 77/1915, H. III; Bd. 88/1922 usw.).

Die Parasiten können wohl, nach Saul, Tumoren hervorrufen, aber nur extrazellulär, müssen also außerhalb der proliferierenden Tumorzellen zu suchen sein.

Saul hatte sich hauptsächlich auf die Mitteilungen von Beyerinck[1]) gestützt, daß Milben Pflanzengallen erzeugen, doch kam in neuerer Zeit Teutschlander[2]) auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß, mit Ausnahme des Mittelfußkarzinoms beim Huhn*), die Milben in der Krebsätiologie gar keine Rolle spielen.

Sehr eingehend beschäftigte sich auch der französische Forscher Borrel[3]) mit der Frage über die Beziehungen von Milben zur Krebsätiologie.

Bei Hautepitheliomen fand Borrel, schon in ganz kleinen Knoten, immer eine Haarsackmilbe (Acarus oder Demodex folliculorum) im Zentrum der Geschwulst, so daß Borrel Beziehungen dieser Milbe zur Krebsentwicklung annehmen mußte, aber nicht in dem Sinne, daß diese Milbe der direkte Krebserreger wäre, sondern nur der Zwischenträger eines Giftes, das nun als die eigentliche Ursache des Krebses zu betrachten wäre, doch hat sowohl J. Orth[4]) als auch sein Schüler Tsunoda[5]) den Nachweis erbracht, daß z. B. bei den Mammakrebsen fast ebenso oft diese Milbe in der Mammilla gefunden wird, wie in der Mammilla gesunder Personen, so daß diese Milbenart für die parasitäre Ätiologie des Krebses nicht in Betracht kommen kann.

Wenn wir nun weiter den Entwicklungsgang der Forschung nach einem für den Krebs spezifischen Erreger verfolgen, so rühren die ersten Beschreibungen von parasitenähnlichen Gebilden bei einem krebsartigen Tumor von A. Neißer[6]) her.

Wir haben schon an einer anderen Stelle auf die eigentümliche Stellung des Molluscum contagiosum in der Onkologie hingewiesen[7]).

Früher hatte man das Molluscum contagiosum als einen echten Krebs angesehen. Virchow jedoch rechnete diesen Tumor zu den epidermoidalen Bildungen, die von den Haarfollikeln ausgehen und den Atheromen nahe stehen.

Diese Tumorart wurde unter den verschiedenartigsten Bezeichnungen beschrieben. Neißer[8]) führt selbst 20 synonyme Bezeichnungen an (u. a. Elevures folliculeuses (Rayer), Acne molluscum (Chausit), Parakanthoma verrucosa (v. Hebra) usw.).

Bemerkenswert war jedoch die Tatsache, daß dieser Tumor in hohem Grade kontagiös sich zeigte, und daß es Retzius[9]) (1871) gelang, in einwandfreier Weise den positiven Beweis für die Übertragbarkeit des Molluskum zu erbringen.

Auch F. J. Pick[10]) konnte späterhin durch Verimpfung des rahmartigen Inhalts positive Erfolge erzielen.

Dann beschäftigte sich mit dieser Frage hauptsächlich Bollinger[11]),

[1]) Over Gallen aan Cruciferen (Nederl. Kruitkundig Archief, 2. Serie, p. 164). Wir kommen noch späterhin auf diese Untersuchungen zurück (vgl. auch Bd. III_1, S. 341 ff.).

[2]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 17/1920, S. 360.

*) Vgl. auch Bd. III_1, S. 274 ff.

[3]) Ann. de l'Institut Pasteur, T. 23, Febr. 1901; Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. VII/1909, S. 265.

[4]) Berliner med. Gesellschaft, 23. Febr. 1910: Sitzungsberichte der Kgl. preuß. Akademie der Wissenschaften, 1909, Bd. V.

[5]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 8/1910, S. 489.

[6]) Vierteljahresschrift f. Dermatologie und Syphilis, 1888, S. 553–598.

[7]) Vgl. S. 271.

[8]) l. c. (daselbst auch ausführliche Literaturangaben).

[9]) Vgl. Art. „Molluscum" in Eulenburg's Realenzyklopädie (Unna), Bd. 16, S. 9 (3. Aufl.).

[10]) Archiv f. Dermatologie und Syphilis, Bd. 24, 1892. Ergänzungsheft 1, S. 89. Vgl. auch Nobel: ibidem, 1893, S. 979.

[11]) Über Epithelioma contagios. beim Haushuhn und die sog. Pocken des Geflügels: Virchow's Archiv, Bd. 58, 1873. Vgl. auch L. Pfeiffer: Das Epithelioma contag. der Hühner. Beitr. zur Kenntnis der pathol. Gregarinen. (Zeitschr. f. Hygiene, 1889, Bd. 5.)

der diesen Tumor häufig bei Hühnern (am Kamm), bei Tauben (Kopf. und Hals. After. Augenlidern und Oberschenkel) beobachtete.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe. die Histologie und Pathologie dieses Tumors zu erörtern. es handelt sich für uns an dieser Stelle nur darum. das Wesen der eigentümlichen Gebilde. die das Charakteristische dieses Tumors bilden, klarzulegen.

Die sog. „Molluskumkörperchen" stellen eirunde. oder langgestreckte stark glänzende Gebilde dar, sind doppelt so groß als die Stachelzellen. haben keinen Kern und besitzen einen fettigen Glanz. ohne indessen Fett zu enthalten (Unna). Sie sind meist homogen. auf Zusatz von Wasser und Säuren tritt eine eigenartige. netzartige Zeichnung auf.

Über die Bedeutung dieser Körperchen und über ihre Herkunft wurde viel gestritten.

Die neueren Forscher stimmten jedoch darin überein. daß diese Körperchen in den verhornenden Epithelien. und zwar im Protoplasma derselben entstehen. während der Kern von der Veränderung unberührt bleibt.

Strittig blieb bloß die Frage. ob diese Körperchen degeneriertes Protoplasma. oder tierische Schmarotzer darstellen.

Neißer nun trat dieser Frage näher. Nach seiner Ansicht ist das Molluscum contagiosum ein echtes Epithelioma. direkt hervorgegangen aus den tieferen Schichten des Rete Malpighi. Die Follikel sind. nach Neißer. an dieser Tumorbildung nicht beteiligt. die Epithelwucherung findet direkt aus der Oberhaut in die Tiefe statt.

Die Molluskumkörperchen hält Neißer nun für Parasiten. und zwar speziell für Kokzidien (zu der Klasse der Sporozoen gehörig!). die Körperchen sind keine Zelldegenerationen. wie bisher allgemein angenommen wurde.

Neißer hat seine Untersuchungen am frischen. ungefärbten Präparat. das mittels Gefriermikrotoms hergestellt und in physiologische Kochsalzlösung gelegt war. angestellt. Er fand nun. daß die Epithelzelle vergrößert war. daß der Kern durch Wachsen des Parasiten an die Wand gedrückt wurde und halbmondförmige Gestalt annahm. Der Kernrest ist stets deutlich nachzuweisen. Der Parasit selbst bildet zuerst eine körnige Masse in der Nähe des Kerns und besteht aus sehr kleinen. hellen Körperchen mit eigener Wand. die sich schließlich zu hellen. glänzenden. deutlich sich als isolierte Körper präsentierenden Gebilden von runder oder ovaler Form gruppieren.

Diese Gebilde. etwa 6—10 an der Zahl. stellen. nach Neißer. die Sporen dar.

Daß das Molluskum ein kontagiöser. übertragbarer Tumor ist. hat Neißer durch Verimpfung der Molluskummasse (Verreibung auf den Arm — nach ½ Jahr bildete sich ein Molluskum) an sich selbst nachgewiesen.

Bald nach Neißer's Veröffentlichung erklärte auch Moreau[1]) die Molluskumkörperchen. die er allerdings. im Gegensatze zu Neißer. mit Pikrinsäure gelb färbte. für Parasiten.

Auch Moreau beobachtete. daß der Kern der Zelle erhalten blieb. und daß der Parasit im Protoplasma der Zelle sich befand.

[1]) Du molluscum contagiosum en visage comme maladie parasitaire. Thèse de Paris 1889.

Nun hatte aber schon viele Jahre vorher Virchow[1]) die Molluskumkörperchen gesehen und beschrieben, und er war wohl der erste Autor, der auf die Ähnlichkeit dieser Gebilde mit Psorospermien, speziell mit Kokzidien hingewiesen hat (vgl. auch S. 271). Allein, da zu dieser Zeit die Kenntnisse von diesen tierischen Schmarotzern noch sehr geringe waren, so hatte Virchow diese Gebilde nicht direkt mit den Parasiten identifizieren können. Ganz ähnliche Organismen fand Virchow auch bei Perlgeschwülsten[2]), und obwohl Virchow, wie wir noch sehen werden, stets skeptisch der parasitären Theorie des Karzinoms gegenüberstand[3]), glaubte er doch bei dem Molluscum contagiosum, dessen Körperchen ja von den Krebszellen sich ganz bedeutend unterscheiden, als Erreger einen Parasiten — speziell aus der Klasse der Psorospermien — annehmen zu müssen.

Daß das Molluscum contagiosum ein durch einen Parasiten hervorgerufener Tumor sei, wurde zwar allgemein anerkannt, aber, ob die von Neißer und Moreau beschriebenen Parasiten auch wirklich die eigentlichen Erreger dieser Geschwülste sind, stieß bald auf Bedenken.

Török und Tommasoli[4]) bestritten ganz entschieden die parasitäre Natur der von Neißer beschriebenen Gebilde: sie hielten die Molluskumkörperchen für kolloide Degenerationsprodukte, da die angeblichen Parasiten gar keine Lebenserscheinungen zeigten und gegen Reagentien sehr widerstandsfähig wären, während die echten Kokzidien sehr zarte Gebilde wären, auf die Reagentien sehr stark einwirken.

Ebenso hielt auch Piffard[5]) diese Körperchen für degenerierte Zellen.

Auch Michele[6]) und Borrel[7]) sprachen sich gegen die parasitäre Natur der Molluskumkörperchen aus.

Pilliet[8]) verglich die Molluskumkörperchen mit den sog. Hassallschen Körperchen der degenerierten Thymusdrüse[9]) und mit dem normalen Epithel der Glans bei Neugeborenen, wo sich ähnliche kokzidienartige Zellnester vorfinden, doch wären diese Pseudokokzidien von den echten durch Reagentien zu unterscheiden.

O. Israel[10]) fand molluskumähnliche Körperchen auch bei dem von ihm als „Epithelioma folliculare" beschriebenen Tumor, einer gutartigen, epidermoidalen, an der behaarten Haut sitzenden Geschwulst, von lappigem Bau und höckriger Beschaffenheit, die er als Retentionsgeschwulst auffaßte. Israel hielt diese Körperchen aber auch für nicht parasitärer Natur, solange nicht durch Kultur und Übertragung der Beweis dafür erbracht wäre.

Auch C. Karg[11]) sah ähnliche Bilder bei spitzen Kondylomen.

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. XXIII, S. 149, 1865, Taf. III.

[2]) ibidem, S. 152.

[3]) Vgl. ibidem, Bd. 127, Heft 1, 1892, S. 188.

[4]) Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1890, 4 und 1892, Bd. 15, 1893, Bd. 16.

[5]) Psorospermosis (Journ. of cutan. and genit. urin. diseases, Jan. 1891).

[6]) Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1890, Heft 1 und 2.

[7]) Arch. de Méd. expér., 1890, H. 6.

[8]) Bullet. de la Soc. anat., März 1891. (Vgl. auch Zentralbl. f. pathol. Anat., Bd. II, 1891, S. 760.)

[9]) Zuerst beschrieben von Hassal in: The microscopical anatomy of the human body in health and disease. London 1846. — Eigentümliche, konzentrisch geschichtete, kugelige Gebilde von 13—22 μ Durchmesser, deren Zentrum eine mattglänzende, homogene Masse bildet, die von Schichten platter Epithelzellen mit erhaltenen Kernen umhüllt wird. (Vgl. auch Kölliker: Handbuch der Gewebelehre des Menschen.)

[10]) Festschrift für Virchow, 1891.

[11]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.

Kromayer[1]) wies auf den Zerfall der Epithelfasern während der Bildung der Molluskumkörperchen hin, die er auch als Degenerationsprodukte ansah. Das Molluskum bildet sich, nach seiner Ansicht, aus einer Wucherung des freien Epidermisüberzuges, und nicht aus den Haarfollikeln. Die Epithelien färben sich mit der Protoplasmafärbung ebenso leicht wie die Zellen des Rete Malpighi. Der angebliche Parasit geht aus dem Protoplasma der Zelle hervor.

Kromayer bediente sich der von Haug[2]) angegebenen Färbemethode (Hämatoxylin-Ammoniakkarmin). Durch Pikrinsäure werden nur die älteren Stadien sichtbar gemacht, die jungen werden deutlicher gefärbt durch Karbolsafranin und Hämatoxylin.

Durch Protoplasmafärbungen wies Unna[3]) zum ersten Male die Persistenz eines Netzes von unverändertem Protoplasma in den Molluskumkörperchen nach, welches den späteren Trennungslinien der fazettierten, hyalinen Klümpchen entspricht; auch konstatierte er die sekundäre Verschmelzung der schon gebildeten Hyalinklumpen zu größeren. Zugleich präzisierte Unna die Färbemethoden für das hier vorkommende Epithelhyalin, im Gegensatze zum Hyalin des Karzinomepithels und dem der Bindegewebszellen.

Die einzigen Autoren, die neben Moreau und Neißer zu dieser Zeit die parasitäre Natur der Molluskumkörperchen verteidigten, waren E. Ziegler[4]) und L. Pfeiffer[5]), die diese Parasiten ebenfalls für Kokzidien hielten.

Durch die heftige Opposition gegen die parasitäre Natur der Molluskumkörperchen wurde Neißer schließlich schwankend in seiner Ansicht.

Allein, die Idee von der parasitären Theorie des Molluskum wurde wieder einige Jahre später von Touton[6]) aufgenommen.

Durch Mazeration der Präparate in nicht sterilisierter, physiologischer Kochsalzlösung hat Touton rundliche Gebilde von 10—15 μ Durchmesser gefunden, mit zarter Membran, einem hellen, kernartigen Fleck und glänzenden Kernkörperchen, pseudopodienartigen Fortsätzen und grünlich schillernden Körnern[7]).

Touton betrachtete diese Gebilde, die mit den Neißer'schen Parasiten gar keine Ähnlichkeit haben, als tierische Parasiten aus der Klasse der Sporozoen.

Eine dritte Art von Parasiten in den Molluskumkörperchen beschrieb endlich Benda[8]), der durch Behandlung mit Gentianajodfärbung nach Salpetersäurehärtung, ähnlich wie Neißer, im Beginn der Veränderung kleine Körperchen im Protoplasma zur Seite des Kernes fand, die er als „Initialkörperchen" bezeichnete und als die eigentlichen Parasiten ansah, während Neißer diese punktförmigen Körperchen als Sporozoenkeime deutete.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 132 und: Archiv f. Dermatol. u. Syphilis, 1893, S. 877.
[2]) Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie, 1890, S. 152.
[3]) Histopathologie der Haut, 1894, p. 795.
[4]) Lehrbuch der allg. pathol. Anatomie, 1892, S. 618.
[5]) Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1890.
[6]) Beitrag zur Lehre von der parasitären Natur des Molluscum contagiosum: Verhandl. des IV. Kongr. der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 1894.
[7]) Vgl. Artikel „Mollusc. contag." von Unna in Eulenburg's Realenzyklopädie.
[8]) Untersuchungen über die Elemente des Molluscum contagios.: Dermatologische Zeitschr., 1895, S. 195.

Gegen diese Auffassung aber wandte sich Martin Kuznitzky[1]). Sowohl die Neißer'schen Keimkörner, als die Touton'schen und Bendaschen Parasiten, hielt er für Degenerationsprodukte des Kerns und glaubte den genetischen Zusammenhang der ausgebildeten Molluskumkörperchen mit normalen Zellen der Stachelschicht nachgewiesen zu haben.

Auch White und Robey[2]) hielten die Molluskumkörperchen für Keratingebilde, welche durch eine besondere Umwandlung der Retezellen entstehen, und in neuerer Zeit glaubte H. Herzog[3]), unter Anwendung der Plehn'schen Malariafärbung, den Beweis erbracht zu haben, daß die Molluscumkörperchen eine physikalische und chemische Dekomposition des Zellprotoplasmas vorstellen.

So stehen sich zurzeit die Meinungen über die Echtheit der Parasitenbefunde beim Molluscum contagiosum, das doch klinisch einen ausgesprochenen, kontagiösen Charakter hat, gegenüber. Die Mehrheit steht allerdings auf der Seite derjenigen Forscher, die die bisher beschriebenen Parasiten als irrtümliche Deutung erklären. Daß ein Parasit die Ursache des Molluskum contagiosum ist, ist nicht ausgeschlossen, gefunden ist er aber bis jetzt noch nicht.

Späterhin glaubte Juliusberg[4]) den Nachweis erbracht zu haben, daß das Virus des menschlischen Molluscum contagiosum durch ein Chamberland'sches Filter filtrierbar wäre. Denn mit solch einem Filtrat gelang es ihm nach 50 Tagen, sowohl bei sich, als auch bei anderen Ärzten, die sich zu dem Experiment erboten, durch Verreiben auf die Haut Molluskumerkrankung zu erzeugen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte deutlich die Molluskumkörperchen, doch können diese die Ursache des Molluskum nicht sein, da die Molluskumkörperchen durch ein Chamberland-Filter nicht filtrierbar sind.

Zu derselben Zeit, als Neißer die Molluskumkörperchen für Parasiten aus der Protozoenklasse erklärte, beschrieb M. J. Darier[5]) eine eigenartige, selten vorkommende Hauterkrankung, die er als „Psorospermose folliculaire végétante" bezeichnete, deren Entstehung er auf die Infektion mit Psorospermien zurückführte.

Man verstand früher unter dieser Bezeichnung sehr kleine, tierische Parasiten aus der Protozoenklasse, kam aber später zu der Überzeugung, daß es sich um Parasiten aus der Gruppe der Gregarinen handle, und daß die Psorospermien nur Entwicklungsstufen dieser Parasitenart darstellen, eine Ansicht, die besonders durch die Untersuchungen von Th. Eimer[6]) ihre Stütze fand.

Psorospermien, Gregarinen, Kokzidien waren zur Zeit, als Darier seine ersten Beobachtungen veröffentlichte (1888), identische Begriffe. Die Protistenkunde, besonders eine wissenschaftliche Einteilung der

[1]) Beitrag zur Kontroverse über die Natur der Zellveränderungen bei Molluscum contagios.: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 1895, Bd. 32, S. 65ff. (Aus der Wolff-schen Klinik in Straßburg.)

[2]) The Journ. of Med. Research, vol. VII, 1902 (mit 93 Literaturangaben!).

[3]) Virchow's Archiv, 1904, Bd. 176, S. 515.

[4]) Zur Kenntnis des Virus des Molluscum contagios. Von Max Juliusberg: Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 40.

[5]) Annales de Dermatologie et Syphilis, Juli 1888. Sur la psorospermose folliculaire végétante (Soc. de Biologie, 1889, p. 293 und: Annales de Dermatol. et de Syphilis, 2. Serie, T. X, p. 597). Sur une forme psorospermose cutanée diagnostiquée acnée cornée ou acnée sebacée concrète (Soc. de Biologie, 1889, p 234).

[6]) Über die ei- oder kugelförmigen Psorospermien der Wirbeltiere. Würzburg 1870.

Protozoen, gab es noch nicht, von der Biologie dieser Parasiten wußte man erst recht nichts! Man gebrauchte also diese Bezeichnungen nur als Ausdruck für Schmarotzer aus der Klasse der Protozoen, ohne diese selbst näher zu präzisieren.

Die Darier'sche Hautkrankheit, die klinisch sich als eine von den Haarfollikeln ausgehende Hautentzündung mit Krustenbildung und kraterförmigen Geschwüren darstellt, zeichnet sich nun anatomisch dadurch aus, daß die trichterförmig erweiterten Follikelmündungen von Hornzellen und eigentümlichen Körpern erfüllt sind. Diese Trichter[1]) werden von einer besonders stark ausgebildeten Körnerschicht umgeben und von einer unregelmäßig in die Kutis vorspringenden Stachelschicht, deren Zellen ihre regelmäßigen Anordnungen verloren haben und vielfach auseinanderweichen, so daß unregelmäßige Spalten und Lücken entstehen.

In dieser Stachel- und Körnerschicht fand nun Darier eigentümliche „runde Körper", die er folgendermaßen beschreibt:

„Leurs caractères tranchés sans formes de transition avec les cellules normales, leur membrane épaisse et réfringente, qui n'appartient à aucune cellule des vertébrés supérieurs sauf aux cellules du cartilage, leur distribution en apparence fortuite au sein de la couche Malpighi, ou on les trouve, soit isolés, soit groupés à n'importe quelle hauteur enfin et surtout leur siège intracellulaire conduisent forcément à y voir des corps étrangers à l'organisme, des parasites en d'autres termes!"

Die Darier'sche Hauterkrankung war bis dahin nur selten beobachtet worden: bis zu dieser Zeit war nur ein Fall von Lutz im Jahre 1860 veröffentlicht worden[2]).

Bald nach Darier's Veröffentlichung häuften sich jedoch die Berichte über Beobachtungen derartiger Erkrankungen. So berichteten z. B. White[3]), C. Boek[4]), Buzzi und Miethke[5]), Schweninger und Buzzi[6]), Fabry[7]), Jarisch[8]) u. a. über Beobachtungen einer derartigen Hauterkrankzng und bestätigten auch den klinischen Befund; aber in der Deutung der „Corps ronds", die Darier als Parasiten auffaßte, konnten ihm die meisten Forscher nicht folgen.

Besonders eingehend beschäftigten sich mit der Darier'schen Krankheit Buzzi und Miethke. Doch kommen diese Autoren auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß die eigentlichen Gebilde, welche eine Membran, Protoplasma und Kern besitzen, zellenähnliche Gebilde sind, die von unten nach oben rückend, einem Verhornungsprozeß unterliegen und sich wie echte Epithelien verhalten. Da diese Forscher innerhalb der Gebilde auch Keratohyalin und Eleidin fanden, so glaubten sie den Nachweis erbracht zu haben, daß es sich um echte Epithelien handle, die infolge chemischer, mechanischer oder bakterieller Ursachen eine Veränderung durch den Verhornungsprozeß erfahren haben.

Auch Boek und White bestritten die Parasitennatur dieser Körperchen, unter Hinweis auf den Befund von Keratohyalin, als Zeichen epithelialer Abstammung.

[1]) Vgl. Delbanco: Eulenburg's Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 19, S. 522.
[2]) Vgl. L. Pfeiffer: Die Protozoen als Krankhreitsereger, 1890, S. 84.
[3]) A case of Keratom follic. (Journ. of cutaneous and genito-urinary diseases, Juni 1889).
[4]) 4 Fälle von Darier'scher Krankheit: Arch. f. Dermatologie und Syphilis, 1891.
[5]) Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1891, Bd. 12, p. 9.
[6]) Internat. Atlas seltener Hautkrankheiten, 1892, Heft 8.
[7]) Arch. f. Dermatologie und Syphilis, 1891, Bd. 26.
[8]) ibidem, 1895, Bd. 31, p. 163.

Petersen[1]) hielt die Darier'schen Körperchen ebenfalls für verhornte Zellen. Die eigentümlichen Gebilde kommen, nach Petersen, auf folgende Weise zustande:

Bei der Verhornung unterscheidet man, nach Petersen, einen „Kernring", — eine Zone um den Kern und einen „Mantelring" an der Peripherie der Zelle, Zellteile, die von der Verhornung frei bleiben. So entstehen drei optisch differenzierte Zonen um den Kern herum, durch welche Darier'sche „Corps ronds" mit Kapsel und Kern vorgetäuscht werden.

Schwindet die Keratohyalinzone, und verliert der Kern seine Färbbarkeit, so entstehen die von Darier als „grains homogènes" bezeichneten Gebilde.

Durch Vergrößerung der Zelle werden die Nachbarzellen eingedellt und umschließen die Zelle, so daß es aussieht, als ob die „Corps ronds" intrazellulär liegen.

Ebenso wies auch Unna[2]), der in einer Reihe von Arbeiten die hyaline Degeneration kennen lehrte, nach, daß die Darier'schen Körperchen die Produkte eines hyalinen Degenerationsprozesses der Epithelien wären.

Darier[3]) glaubte auch bei der sog. Paget'schen Krankheit Psorospermien gefunden zu haben, die sich von denen bei der „Psorospermose folliculaire végétante" durch ihre Größe und durch die Teilungsvorgänge unterscheiden. Diese Psorospermien dringen in die Milchkanäle ein und bedingen eine Hypertrophie der Epithelien. Sie erscheinen auf Schnitten der Epidermis als große, runde Zellen mit glänzender, doppelter Kontur und einer einzigen, oft in Teilung begriffenen Protoplasmamasse. Diese Körperchen liegen zahlreich, teils in, teils zwischen den Epithelzellen und enthalten zahlreiche Körnchen. Darier hatte Gelegenheit vier Fälle dieser Krankheit zu beobachten, deren histologische Eigenart er folgendermaßen beschreibt:

„. . . . La seule altération qui existe et qui frappe, consiste dans la présence au sein de la couche de Malpighi, de corps cellulaires, qui manifestement ne sont des cellules épithéliales. Généralement plus gros que celles-ci, troublant par conséquent l'ordonnancement régulier des cellules malpighiennes, ils s'en distinguent encore par leur coloration différente. . . Leur protoplasma a par conséquent un autre grain, leur noyau est plus grand. Mais ce qui attire particulièrement l'attention sur ces éléments, c'est qu'ils sont pour la plupart rétractés sous forme de masse anguleuse: ils laissent donc entre eux et le bord de la logette, qu'ils occupent au sein de l'épiderme un espace vide, paraissant résulter de la confluence de plusieurs vacuoles et qui apparaît naturellement en blanc sur les coupes colorées."

Ferner sagt Darier, daß . . . „certains de ces corps sont remarquables encore par une membrane hyaline, très nette, qui les enveloppe d'un double contour . . . Il s'agit de kystes, plus volumineux, siégant dans l'épiderme qui borde l'exulcération du deuxième dégré."

Die angeblichen Psorospermienbefunde bei der Paget'schen Krankheit sind für uns deshalb von großer Wichtigkeit, weil diese Erkrankung vielfach nicht nur als Vorläufer der Krebserkrankung, sondern schon in ihrem Beginn als echter Krebs angesehen wird.

[1]) Zentralbl. f. Bakteriologie, 1893, Nr. 15. Vgl. auch Krösing: Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1892, S. 188.

[2]) Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. Vgl. auch S. 453.

[3]) Sur une nouvelle forme de psorospermose cutanée: La maladie de Paget du mamelon (Soc. de Biologie, 1889, p. 294).

Über diese Krankheit herrschte lange Zeit tiefes Dunkel.

Diese Erkrankung der weiblichen Brustwarze, deren erste Beschreibung allgemein auf Paget zurückgeführt wird, ist schon viel früher von Lorain und Robin[1]) beobachtet und geschildert worden. Schon diese Autoren sahen die von Darier beschriebenen Körperchen und beschrieben sie als intrazellulär sitzende Gebilde mit einer Membran; auch erkannten sie, daß diese Körperchen eine andere Struktur hatten, als die Malpighischen Zellen. Diese Erkrankung hielten Lorain und Robin für eine echte Krebskrankheit.

James Paget[2]) veröffentlichte dann im Jahre 1874 eine größere Zahl von Beobachtungen (15) einer ekzemartigen Erkrankung der weiblichen Brustdrüse, die nach längerem Bestehen in eine Krebserkrankung überging!

Am eingehendsten beschäftigte sich dann mit dieser Krankheit Louis Wickham, der die Ergebnisse seiner Untersuchungen zuerst in mehreren Artikeln[3]) und dann in einer zusammenfassenden Monographie[4]) niederlegte.

Die Paget'sche Erkrankung der weiblichen Brustwarze beginnt, nach Wickham, anatomisch mit einer peripheren Wucherung der epidermoidalen Schicht. Im Stratum corneum findet eine vermehrte Abschuppung statt, der Papillarkörper ist entzündet, die Papillen verlängert.

In den Malpighi'schen Zellen, auch in den Milchgängen, fand nun Wickham die „Darier'schen Körperchen", runde Gebilde, intrazellulär liegend, oft von einer doppelt konturierten Membran umgeben, etwas größer als die Zelle, so daß die infizierte Zelle größer erscheint. Im Inneren befinden sich, entweder Protoplasma mit Kern oder Sporen.

Wickham selbst legt auf die Bezeichnung dieser Gebilde keinen Wert, er nennt sie bald „Psorospermies", bald „Coccidies", bald „Kystes".

Wickham beschreibt die „Corpuscules", die er oft zahlreich in den Psorospermien vorfand, folgendermaßen:

„ils étaient séparés ou plutôt unis par des bandes protoplasmiques et offraient un contour très net et dans leur intérieur des grains assez gros. Les corpuscules semblent bien avoir la signification de pseudonavicelles."

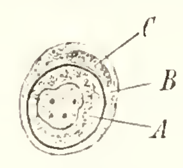


Fig. 18.
Aus Nöggerath (nach Wickham): Darier'sche Körperchen.

In einer Abbildung dieser Gebilde erklärt er: „dans l'une d'elles (Zellen) B, dont le noyau C est conservé et repoussé on remarque une psorospermie A franchement contenu dans son intérieur."

Der Zellkern ist also erhalten und wird vom Parasiten beiseite platt gedrückt.

[1]) Sur une forme non décrite du cancer du sein (Soc. de Biologie, 1854, p. 155). Deux observations pour servir à l'histoire anatomique des hypertrophies du sein et des granulations grises du poumon (Soc. de Biologie, 1855, p. 58). Sur deux nouvelles observations de tumeurs hétéradéniques et sur la nature du tissu qui les compose (Soc. de Biologie, 1854, p. 209). Mémoires sur deux nouvelles observations du tissu hétéradénique (Soc. de Biologie, 1855, p. 210).

[2]) St. Bartholomews Hosp. Rep., Vol. X, 1874, p. 87 und: Med. Times and Gazette, 22. Aug. 1857 (vgl. auch Bd. II, S. 1161).

[3]) Arch. de Méd. expér., II, 1890, p. 46. Brit. med. Journ., 1890, S. 1563. Contribution à l'étude des Psorospermoses cutanées et de certaines formes de Cancer. Paris 1890 (Mason).

[4]) Maladie de la peau dite maladie de Paget. Thèse. Paris 1890. 186 S. mit 1 Tafeln.

Das zweite Stadium der Paget'schen Krankheit besteht nun in einer Ulzeration und Einziehung der Mammilla, das dritte Stadium führt zur Entwicklung eines Plattenepithelkrebses.

Wickham impfte sich selbst mit dem Impfmaterial der erkrankten Haut, aber mit negativem Erfolge, doch behauptete Wickham, daß die Parasiten 16 Tage lang auf feuchtem Sand lebend und unverändert blieben, während die Epithelien mazerierten.

Auch Darier[1]) will Kulturen dieser Parasiten erlangt haben, doch blieben die Impfversuche mit diesen ebenfalls resultatlos.

Die Befunde Darier's und Wickham's bei der Paget'schen Krankheit wurden bestätigt von Mansuroff[2]), Vincent[3]), Ruffer und Plimmer[4]) und A. Korotneff[5]). Alle diese Autoren sprachen sich auch für die parasitäre Natur der Darier'schen Körperchen aus.

Bevor wir nun weiter untersuchen, ob die Darier'schen Körperchen echte Parasiten vorstellen, und ob sie als die Krankheitserreger der Paget-schen Krankheit anzusehen sind, müssen wir erst erörtern, in welchem Verhältnis diese Krankheit zur Krebskrankheit steht.

Darier selbst bezeichnete die Paget'sche Krankheit als „Maladie précancéreuse". Auch Unna[6]) hielt die Paget'sche Krankheit für eine die Krebserkrankung vorbereitende Krankheit, zumal auch Pick[7]) ein solches ekzematöses Vorstadium am Penis mit Phimosis und darauffolgender Krebsentwicklung beschrieben hat.

Karl Zieler[8]) will beobachtet haben, daß die Paget'sche Krankheit stets in Karzinom übergehe.

Andere Autoren jedoch hielten die Paget'sche Krankheit selbst für eine Krebserkrankung oberflächlicher Art.

In diesem Sinne sprach sich zuerst Thin[9]) aus. Auch Török[10]), Tillmanns[11]), Karg[12]) und Jacobaeus[13]) glaubten in der Paget'schen Krankheit schon ein fertiges Karzinom zu sehen, wenn auch sehr oberflächlicher Art. Fabre-Domergue[14]) hielt die Paget'sche Krankheit ebenfalls für ein „Epithéliome pavimenteux lobulé du type adulte".

Besonders Karg glaubte auch den histologischen Beweis für seine Behauptung erbracht zu haben: denn er fand einen regelrechten Alveolus mitten im Bindegewebe.

Der Verlauf der anatomischen Entwicklung dieser Krankheit ist, nach Karg, folgender: Zuerst erscheinen einzelne Zellen im Epithel mit dunklem Kern und hellem Protoplasmahof. Diese Zellen sind, nach Karg,

[1]) Soc. de Biologie, 14. April 1889. Vgl. auch Congrès de Chirurgie, 1891.

[2]) Annales de Dermatologie, II, 1891, 5. (Vgl. auch Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1891, S. 328.)

[3]) Comptes rend. hebd. biol., 1890, 9.

[4]) Journal of Pathol. and Bacter. Juni 1893 und Oct. 1893.

[5]) Sporozoen als Krankheitserreger. Berlin 1893. 4°, 33 S. mit 4 kolorierten Tafeln.

[6]) Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894.

[7]) Prager med. Wochenschr., Juni 1891.

[8]) Über die unter dem Namen „Paget disease of the nipple" bekannte Hautkrankheit und ihre Beziehungen zum Carcinom: Virchow's Archiv, Bd. 177, 1904, S. 293.

[9]) Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast tumours with which it is found associated: Brit. med. Journ., 1881.

[10]) Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1892.

[11]) Archiv f. klin. Chirurgie, 1895, Bd. 50, S. 507.

[12]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34.

[13]) Paget disease und ihr Verhältnis zum Milchdrüsenkarzinom. Virchow's Archiv, Bd. 178, 1904, S. 124.

[14]) l. c. S. 373.

schon echte Krebszellen. Es beginnt dann ein regelloses Wachstum, das lange Zeit auf das Epithel beschränkt bleiben kann. Ein Einbruch in das Bindegewebe findet überhaupt nicht statt, oder nur an wenigen Stellen. Es gibt also, nach Karg, Epithelkrebse der Haut, deren Entwicklung nur in der Epidermis vor sich geht!

Da die Paget'sche Krankheit in so inniger Beziehung zum Krebse steht, ist es auch von großer Wichtigkeit, die eigentliche Natur der Darierschen Körperchen zu ergründen.

Nur wenige Forscher sprachen sich, wie wir gesehen haben, für die parasitäre Natur dieser Gebilde aus, die meisten nahmen eine ablehnende Haltung ein.

Was stellen nun diese Gebilde eigentlich dar?

Kiener (Montpellier)[1] war der Ansicht, daß die Darier'schen Körperchen auf folgende zwei Prozesse zurückzuführen wären:

1. . . . à une déviation pathologique de processus de kératinisation. Die Epidermiszelle erleidet eine glasige Umwandlung ihres Protoplasmas.

2. . . . à une déviation du processus de karyokinèse. Die degenerierte Zelle wird ausgetrieben, und es bleibt dann ein Loch.

Auch Karg[2]) glaubte, daß diese Gebilde Erscheinungen der Zellenmitose wären.

Borrel[3]) betrachtete die rundlichen, den Zellkern komprimierenden Gebilde als das Produkt einer endogenen Zellneubildung[4]). Die frei im Gewebe liegenden Gebilde, von der Größe einer oder mehrerer Epithelzellen, mit dicker, hyaliner Grenzmembran, hielt Borrel für Erscheinungen einer Zelldegeneration.

Ebenso sah Ribbert[5]) diese Gebilde, erklärte sich aber durchaus gegen die Parasitennatur derselben. Woher diese Gebilde kommen, und weshalb sie entstehen, dafür konnte er allerdings noch keine Erklärung finden; er glaubte aber, daß es sich um eine Kernmetamorphose handle, wobei eine Verklumpung des Chromatins und ein Zusammenlaufen in homogene Tropfen stattfinden.

Sehr versichtig sprach sich über diesen Punkt Neißer[6]) aus, aber auch er neigte zu der Annahme, daß die Darier'schen Körperchen keine Parasiten wären, da sie in den Metastasen nicht zu finden wären.

Ebenso wie bei der Darier'schen Hautkrankheit, hielt Petersen[7]) auch die bei der Paget'schen Krankheit gefundenen Körperchen für Degenerationsprodukte der verhornten Zelle, eine Ansicht, die auch Fabry[8]) und Fabre-Domergue[9]) teilten. Ähnlich wie Petersen, glaubte Fabre-Domergue nachgewiesen zu haben, daß bei dem Verhornungsprozeß[10]) die keratinisierten Zellen platt gedrückt werden, und daß dabei entweder die ganze Zelle, oder nur die Peripherie, oder das Protoplasma, oder der Kern keratinisieren kann, wodurch Bilder entstehen, die leicht zu falschen Deutungen Veranlassung geben können.

Verhornt die ganze Zelle — das ist die physiologische Form des

[1]) Verhandl. des X. intern. med. Kongr., 1890, Bd. II, S. 111.
[2]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.
[3]) Arch. de Méd. expér., II, 1890.
[4]) Wir kommen auf diesen Prozeß später noch zurück!
[5]) Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 1179ff.
[6]) Archiv f. Dermatol. und Syphilis, 1892, S. 1001.
[7]) Vgl. S. 567.
[8]) Archiv f. Dermatol. und Syphilis, 1894.
[9]) l. c. S. 373.
[10]) Vgl. auch über den Verhornungsprozeß, S. 157.

Verhornungsprozesses — dann nimmt die Zelle alle möglichen Formen an, selbst die der sog. „Globes épidermiques", wodurch Parasitenformen vorgetäuscht werden.

Verhornt nur die Peripherie, dann entsteht eine Zystenform; eine Verhornung des Protoplasmas kommt bei dem „Syncytium cornée", nach Fabre-Domergue, vor.

Jacobaeus[1]) hielt die Paget-Zellen für eingewanderte Drüsenkrebszellen. Nach diesem Autor handelt es sich nicht um einen von der Haut ausgehenden Tumor, sondern um eine Geschwulst, die in der Mammilla auf nicht genauer festzustellende Weise entsteht. Die Epithelien, die gemäß ihrer Abkunft heller, als die der Epidermis sind, wandern in diese hinein und durchziehen sie auf eine relativ große Entfernung*).

Auf eine Art von epithelialem Ödem führte Unna[2]) die Entstehung der „Darier'schen Körperchen" bei der Paget'schen Krankheit zurück.

Nach Unna wandeln sich bei der Paget'schen Krankheit die Stachelzellen in farblose, beweglichere Epithelien um, welche zu ödematösen Klümpchen aufquellen, die keine Verhornung mehr eingehen und lose übereinander geschichtet, fortwährend der Abstoßung anheimfallen. Durch den Faserverlust entsteht ein Auseinanderfallen der Epithelien; durch diesen Prozeß entstehen Bilder, wie bei der Darier'schen Hautkrankheit und bei dem Krebsanfang.

Was bei der Darier'schen Krankheit die hyaline Quellung an den trocknen Epithelien bewirkt (vgl. S. 567), das entsteht bei der Paget'schen Krankheit durch das Zellenödem; die ödematöse Beschaffenheit der Zellen bei dieser Krankheit verhindert das Auftreten von Keratohyalin, welches bei der Darier'schen Krankheit, nach Unna, so überzeugend die Epithelnatur der fraglichen Zellen dartut.

Auch Karl Zieler[3]) führte die Entstehung der Darier'schen Gebilde, ebenso wie Unna, auf gequollene Epithelien (infolge von Kompression durch die Nachbarzellen) zurück, die ihre Protoplasmafaserung verloren und eine eigene Degeneration durchgemacht haben. Das Eigentümliche dieser Zellen bei der Paget-Krankheit ist der Umstand, daß sie stets rund bleiben (Corps ronds) und kein Keratohyalin bilden.

Diese runden Zellen, ihr unregelmäßiges und gehäuftes Vorkommen, ihre Zunahme von der Basalschicht zur Hornschicht und von der Peripherie nach dem Zentrum, sind für Paget disease außerordentlich charakteristisch!

Nun hat es aber auch nicht an Stimmen gefehlt, die die „Darier'schen Körperchen" direkt als Artefakte, als Kunstprodukte der Färbemethoden hinstellten.

Nöggerath[4]) untersuchte daraufhin Präparate der Paget-Krankheit, indem er sie zuerst in Sublimat und Alkohol härtete, dann 20 Stunden lang in Alaunkarmin legte, dann abwusch und fünf Minuten lang mit konzentrierter Pikrinsäure färbte, darauf in Alkohol entwässerte und in Bergamottöl und Balsam bettete. Die Untersuchung eines solchen Prä-

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 178, S. 121.

*) Vgl. auch Hirschel: Festschrift für J. Arnold. 1905; Ribbert: Beiträge zur Entstehung der Geschwülste. Bonn 1906, S. 87.

[2]) Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. S. 737—45. Vgl. auch Artikel: „Psorospermosis" in Eulenburg's Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 19, S. 525.

[3]) Virchow's Archiv. Bd. 177, 1904, S. 293.

[4]) Beiträge zur Struktur und Entwicklung des Karzinoms. Wiesbaden 1892.

parates ergab, daß die Paget-Zelle von einer anderen eingeschlossen war, von denen die innere etwas stärker granuliert erschien. Der Kern zeigte sich geschrumpft, und an seiner Seite befand sich ein bläschenförmiger Körper, auf welchen das Chromatin des veränderten Kerns übergegangen zu sein schien. Dieser anliegende Körper dringt immer weiter in die Zelle ein, während der Kern sich allmählich auflöst.

Nach Nöggerath hat nun die falsche Deutung der Kernlage zur Annahme von Parasiten geführt.

Wickham hielt die innere Zelle mit aufgelöstem Kern (vgl. Fig. S. 568), wie Nöggerath annimmt, für die Psorospermie; der Kern der eigentlichen Zelle selbst liegt, nach Wickham, seitlich zurückgedrängt. (Nach Nöggerath ist dies der Kern der Umhüllungszelle!) Die seitliche Verschiebung des Kerns geschieht, nach Nöggerath, durch die karyoklastische Wirkung! Auch die anderen Zellkerne werden zerdrückt und zersprengt!

Durch die Art der Färbung werden Parasiten vorgetäuscht. Mit Anilin färbt sich der modifizierte Teil des Kerns dem wahren Sachverhalt mehr entsprechend, mit Pikrokarmin wird er derartig verändert, daß er als heterogene Masse dem Kern gegenübertritt.

Aus diesen Gründen hielt also Nöggerath die Darier'schen und Wickham'schen Gebilde für nicht parasitärer Natur!

Wickham's Angabe, daß das Zellprotoplasma um den Kern eine Retraktion zeige, ein Umstand, der für Parasiten spräche, führte auch Török[1]) auf die Präparationsmethode, besonders auf die Härtungsflüssigkeit zurück. Im übrigen fand Török bei der Paget'schen Krankheit auch helle Zellen mit vielen Chromatinschleifen, Riesenmitosen und pluripolaren Kernteilungsfiguren, wie sie bei Karzinomen vorkommen, wodurch Török, wie wir bereits erwähnt haben, veranlaßt wurde, die Paget'sche Krankheit für ein Karzinom zu erklären (vgl. S. 569). Die Vergrößerung der Zelle führte Török, wie es später auch Unna tat, auf eine Art von Ödem zurück, nur daß Török dieses durch Imbibition der Zelle mit Lymphe entstehen läßt. Durch diesen Umstand werden die Zellen schwach und sind deshalb nicht so aktiv, wie die echten Krebszellen.

Auch Karg[2]) glaubte die Präpariermethode für die irrigen Deutungen verantwortlich machen zu müssen. Die Körperchen können z. B. auch in das Protoplasma eingestülpt sein; die hellen Räume, in denen diese Körperchen liegen, sieht Karg als ein Kunstprodukt, als Folge eines Schrumpfungsprozesses der Alkoholhärtung an.

Echte Parasiten sind, nach Karg, auch lebenskräftiger, haben einen bläschenförmigen, gut differenzierten Kern und ein gekörntes Protoplasma mit lebhafter Bewegung.

Darier's und Wickham's Parasit entspricht, nach Karg, mehr einer hyalinen Scholle, der Kern einem Chromatinklümpchen.

Auch die Färbung spricht, nach Karg, mehr zugunsten von Epithelzellen; Prokeratin und Eleidin werden in normalen Zellen durch Karbolfuchsin rot gefärbt, ebenso auch die Darier'schen Körperchen, während diese beiden Substanzen, nach Petersen[3]), bei Psorospermien niemals gefunden worden sind.

Daß übrigens die Darier'schen Körperchen nicht ausschließlich bei

[1]) Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1892.
[2]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 34, 1892.
[3]) Zentralbl. f. Bakteriol., 1893, Nr. 15.

der Darier'schen Hautkrankheit resp. der Paget'schen Krankheit vorkommen, ist von vielen Autoren nachgewiesen worden.

So fanden z. B. Buzzi und Miethke[1]) derartige Körperchen bei einem Falle von Angiokeratom, Unna[2]) in Hauthörnern, Petersen[3]) in spitzen Kondylomen und beim Lupus verrucosus, ebenso auch Ducrey und Oro[4]), Karg[5]) bei der Hauttuberkulose und Virchow[6]) in einfachen, epidermoidalen Zellen und in Perlgeschwülsten.

Auf Grund aller dieser Einwände glaubte Darier schließlich selbst nicht mehr an der parasitären Natur seiner Gebilde festhalten zu können. Er gab schließlich selbst zu[7]), daß er infolge mangelhafter Technik Täuschungen ausgesetzt gewesen wäre. Er schließt sich in bezug auf die Deutung seiner Gebilde mehr der Ansicht Unna's an, daß die Stachelzellen der Epidermis ihre Faserung verlieren und so zu Täuschungen Veranlassung geben. Darier nannte diese Zellen „Cellules dyskératosiques"[8]).

Trotzdem nun Darier selbst diese Erklärung schon abgegeben hatte, glaubten doch noch späterhin immer und immer wieder einzelne Autoren die parasitäre Natur der Darier'schen Körperchen bekämpfen zu müssen, wie z. B. Ehrhardt[9]), Karl Zieler[10]) u. a.

Etwas mehr Literaturkenntnis würde hinreichen, um die Zahl der Schriften, Beobachtungen und Erörterungen auf diesem Gebiete auf ein geringeres Maß zurückzuführen. Vieles schon einmal Durchdachte und Veröffentlichte brauchte dann nicht noch einmal nachgedacht zu werden!

Die Parasitennatur der Darier'schen Körperchen bei der Darier-schen Hautkrankheit und der Paget'schen Krankheit ließ sich also nicht begründen.

Wir haben die Paget'sche Erkrankung in bezug auf die Histogenese und ihren klinischen Verlauf bereits an einer anderen Stelle (Bd. II, S. 164ff., 1161ff.) geschildert. An dieser Stelle kommt es uns nur darauf an, diese Erkrankung daraufhin zu prüfen, ob sie zunächst parasitärer Natur ist oder nicht.

Gerade die Paget disease gab Veranlassung, die verschiedenen, von uns erörterten Theorien in bezug auf ihre Richtigkeit zu klären, da diese Erkrankung, teils als präkanzeröse, teils als beginnendes Karzinom angesehen wurde, so daß man wenigstens histogenetisch die Entwicklung eines Karzinoms verfolgen konnte.

Man war sich zunächst nicht darüber einig, ob die Paget disease das Vorstadium eines Karzinoms bilde, oder ob es sich um ein bereits fertiges Karzinom handle, oder ob diese Affektion überhaupt als eine karzinomatöse anzusehen wäre.

E. Lang[11]) z. B. bezeichnete die Paget'sche Erkrankung als eine „Dermatitis epithelialis (degenerativa)", die weder als Ekzem noch als Karzinom angesehen werden könnte. Die Affektion geht nicht nur von der Brustwarze allein aus, sondern in vielen Fällen kann man auch, nach Lang, einen extramammillaren Ursprung nachweisen, während F. R. Dupuy[12]) die Paget disease für ein Epitheliom von vornherein erklärte.

---

[1]) Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1891, Bd. 12, S. 9 und 59.
[2]) Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin, 1894.
[3]) Zentralbl. f. Bakt., 1893, Nr. 15.
[4]) Vgl. Referat in: Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. 15, S. 647.
[5]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 127, 1892, S. 188.
[7]) Note sur l'anatomie et pathologie de la maladie dite psorospermose foll. végét.: Annales de Dermatologie, 1896, p. 742.
[8]) Vgl. La pratique dermatologique von Besnier, Brocq und Jaquet, III, 1902.
[9]) Über Paget disease: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 54, 1900.
[10]) Virchow Arch. Bd. 177, 1904, S. 293 (hielt die Paget'sche Krankheit für ein praekanzeröses Stadium).
[11]) Wiener klin. Wochenschrift, 1905, Nr. 13.
[12]) Maladie de Paget. Évolution, pronostic et traitement. Thèse de Bordeaux, 1910 (102 S. mit vielen Tafeln).

Ribbert[1]) bemühte sich, die Paget disease für die Richtigkeit seiner Theorie zu verwerten, indem er sich auf die vorhin erwähnten Untersuchungen von Jacobaeus (vgl. S. 571) berief, der den Nachweis erbracht hätte, daß zunächst das Karzinom in der Tiefe vorhanden wäre, und daß die Veränderungen im Epithel sekundärer Natur wären. Der Pagetkrebs ist also, nach Ribbert, kein primärer Hautkrebs.

Dieser Ansicht schloß sich in neuerer Zeit auch H. Küttner[2]) an, indem er annahm, daß die Paget'sche Erkrankung ein ekzemartiges Übergreifen vom Karzinom aus der Tiefe in die Haut der Brustwarze darstelle, und zwar erfolge die Ausbreitung hauptsächlich wohl von deren karzinomatösem Wachstum innerhalb der Milchgänge aus.

In jüngster Zeit glaubte auch E. Bostroem[3]) die Paget'sche Erkrankung zur Stütze seiner Theorie (vgl. S. 332) heranziehen zu können.

Nach Bostroem entsteht der Pagetkrebs, der, wie die anderen primären Krebse der Brustwarze, ein Plattenepithelkrebs mit einigen besonderen Eigentümlichkeiten ist, in derselben Weise wie jeder andere Krebs aus dem endothelial-mesenchymalen Keimgewebe, der an dieser Stelle ganz besonders reichlich vorhandenen Kapillaren.

Nach Bostroem sprossen die Kapillaren frühzeitig gegen und in die übergelagerte Epidermis der Brustwarze hinein und bringen diese an zahlreichen, kleinen, umschriebenen Stellen völlig zum Schwund.

Bostroem bestreitet, daß die hellen Pagetzellen umgewandelte Epidermiszellen seien, oder daß es sich um in die Epidermis eingewanderte Krebszellen handelt.

Die Frage des histogenetischen Ursprungs der Paget disease ist auch zurzeit noch nicht ganz geklärt, wie auch P. Heilmann[4]) hervorhebt*).

Während Bostroem die Lehre von dem ekzematösen Vorstadium einer Krebsbildung der Haut, der Umwandlung von Epithelzellen in Krebszellen und der aktiven Einwanderung von Krebszellen in die Epidermis und zwischen die Epidermiszellen bekämpft, kam Willi Arnd[5]), auf Grund seiner Untersuchungen, zu einem ganz anderen Ergebnis.

Daß es sich bei den Pagetzellen nicht um Parasiten handelt, wird wohl zurzeit im allgemeinen keinem Zweifel unterliegen.

Es handelt sich, nach Arnd, bei der Paget disease um eine präkanzeröse Veränderung der Brustwarze, ferner sind die Pagetzellen nicht primär in der Epidermis entstanden, oder von anderswoher in die Epidermis verschleppte Karzinomzellen, sondern gewucherte Epithelien, welche ihr blasiges Aussehen einer Glykogeninfiltration verdanken (vgl. auch S. 296 und 449; Bd. II, S. 19).

Die Pagetzellen können sich selbständig und multizentrisch in der Epidermis, in den Anhangsgebilden der Haut (Talg-Schweißdrüsen) und in den Milchgängen entwickeln. Das sich anschließende Karzinom kann, nach Arnd, sowohl vom Deckepithel, als auch von den Anhangsgebilden der Haut, als auch von den Milchgängen seinen Ausgang nehmen.

Die Paget disease hat, nach Arnd, eine weitgehende Ähnlichkeit mit der Bowenschen Dermatose**), welche ebenfalls allgemein als eine präkanzeröse Veränderung angesehen wird.

Schon, bevor Darier und Wickham ihre Beobachtungen in bezug auf die Parasitennatur der von ihnen beschriebenen Körperchen veröffentlichten, hatte Malassez[6]) Gebilde in echten Epitheliomen beschrieben, die er als Psorospermien auffaßte.

[1]) Deutsche med. Wochenschrift, 1905, S. 1218.

[2]) Bruns' Beiträge, Bd. 131, 1924, S. 1.

[3]) Der Krebs des Menschen usw., l. c., S. 307.

[4]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 23, 1926, S. 416.

*) Vgl. auch über die Histogenese der Paget disease: Ali Krogius (Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 73, 1904, S. 165 und die ausführliche Darstellung von Tschlenoff in der Dermatol. Zeitschrift, Bd. 12, 1905, S. 91.

[5]) Über die Paget'sche Erkrankung der Brustwarze (Virch. Arch. Bd. 261, 1926, S. 700 — mit zahlreichen Literaturangaben!).

**) Bowen: Journ. of cutan. dis., 1912, S. 241; 1915, S. 787. Wir kommen auf diese Erkrankung bei einer Neubearbeitung des II. Bandes noch zurück.

[6]) Nach Mitteilungen Albarrans (Verh. des 10. internat. med. Kongr., 1890, Bd. III, S. 240) bereits im Jahre 1885. Vgl. auch die Arbeiten von Malassez: Sur les psorospermoses (Soc. de Biol., 1889, p. 236); Sur la présence des psorospermies dans les tumeurs épithéliales (Soc. de Biol., 1892, p. 183) und: Arch. de Méd. expér., II, 2, 1890, p. 302.

Sein Schüler Albarran[1], der Psorospermien und Kokzidien, ebenso wie Wickham, als identische Bezeichnungen gebrauchte, demonstrierte nun in der Sitzung vom 6. April 1889 in der Société de Biologie zu Paris zwei Kiefertumoren mit zystischen Ausbuchtungen, die er als „carcinomes de la machoire à type corné, mais d'origine parodontaire et sans connexion avec la peau" bezeichnete, die Epithelien hatten ihre normale Struktur behalten. In dem subepithelialen Bindegewebe fand Albarran rundliche Gebilde, die den Darier'schen Körperchen sehr ähnlich sahen, und die Albarran als Psorospermien resp. Kokzidien ansprach:

„La plupart de ces Psorospermies, sagt Albarran, présentent la forme d'une cellule arrondie, ou légèrement ovalaire, pourvue d'un seul noyau central, muni souvent d'un nucléole bien distinct."

„Ces organismes, sagt er ferner, sont facilement reconnaissables au double contour de leur membrane d'enveloppe, séparée par un espace clair du protoplasma rétracté autour du noyau central: quelques-uns présentant deux noyaux!"

In einem Blasenepitheliom konnte Albarran noch eine andere Form dieser Gebilde beobachten . . . représenté par un grand kyste ovalaire contenant une grande quantité de corpuscules nucléaires incurvés. Diese Form faßte Albarran als ein Entwicklungsstadium der Psorospermien auf. Die Nachbarzellen dieser Zysten sind durch Druck flach gedrückt.

Seine Präparationsmethode bestand in Einbettung in Alkohol und 1%iger Osmiumsäure zu gleichen Teilen, 24 Stunden lang, dann Entwässerung, dann Härtung in Alkohol und Färbung mit Pikrokarmin.

Die Beschreibung Albarran's ist fast identisch mit der von Wickham. Bestätigt wurden diese Befunde Albarran's in Epitheliomen von Vincent[2], Hasche[3] und Noeggerath[4]. Die ersten beiden Autoren hielten diese Gebilde gleichfalls für Psorospermien resp. Kokzidien. Noeggerath hingegen für nicht parasitärer Natur.

Auch in einer hydronephrotischen Niere wurden die Albarran'schen Organismen von J. Clarke[5] gefunden.

Gegen die Parasitennatur der Albarran'schen Gebilde wurden dieselben Gründe angeführt, wie bei den Darier'schen Körperchen. Die meisten Autoren, besonders aber Fabre-Domergue, sind der Ansicht, daß es sich auch hier um Pseudokokzidien, um degenerierte Epithelzellen handle.

Fabre-Domergue will dies an zwei Kiefertumoren nachgewiesen haben.

Die Epithelzelle, welche zuerst rund und embryonal ist, nimmt eine kreisrunde Form an. Der Kern verliert seine färbbare Substanz, die zuerst mit Anilinfarben färbbar ist, späterhin aber nur mit Eosin schwach rosa sich färbt, und wird homogen. Der ganze Vorgang ähnelt also dem Verhornungsprozeß, nur mit dem Unterschiede, daß das Protoplasma eine „granulo-albuminoide" Degeneration eingeht und nicht ganz verhornt.

[1] Sur les tumeurs épithéliales, contenantes des Psorospermies (Soc. de Biol., 1889, p. 65). Vgl. auch Sem. méd., 1889, p. 117.

[2] Sur la présence d'éléments semblables aux psorospermies dans l'épithélioma (Soc. de Biol., 1890, p. 121). Les psorospermies dans l'épithélioma pavimenteux (Annales de Micrographie, 1890, p. 105).

[3] Les Coccidies dans les cancers épithéliaux (Union méd. du Nord-Est, T. XIV, p. 371) und Soc. de Biol., 1890, p. 637.

[4] l. c. S. 571.

[5] Transact. of the Pathol. Soc. of London, 1892, Vol. 43 p. 91 (A case of psorospermial cysts of the left kidney and ureter and of the bladder with hydronephrosis of the kidney).

Die durch diesen Degenerationsprozeß hervorgerufenen Gebilde sind, nach Fabre-Domergue, identisch mit den angeblichen Parasiten Albarran's.

Die einzige Ähnlichkeit mit einem Parasiten besteht in der ovalen Form und in der Einkapselung. Daß diese Gebilde sich auch im Bindegewebe finden, liegt, nach Fabre-Domergue, daran, daß das Epithel Knospen in die Tiefe sendet, deren Zellen gleichfalls degenerieren!

Es handelt sich bei den Albarran'schen Parasiten, nach Fabre-Domergue, um eine Entwicklung der Epithelzellen zum ausgewachsenen Stadium!

Sehr vorsichtig sprach sich über die Bedeutung der Darier'schen und Albarran'schen Gebilde Siegenbeek van Heukelom[1]) aus. Er läßt es unentschieden, ob seine sog. „kleinen Kugeln", die mit Darier's und Albarran's Befunden identisch wären, Degenerationserscheinungen, oder parasitäre Gebilde wären.

Jedenfalls darf man wohl annehmen, daß zurzeit die Meinung der überwiegenden Mehrheit der Forscher dahin geht, daß die bei Paget's Krankheit gefundenen Darier'schen Körperchen und Albarran's angebliche Parasitenbefunde in Epitheliomen Degenerationsprodukte darstellen.

Die Parasitenbefunde in Krebsgeschwülsten.

Allgemeiner Überblick über den Entwicklungsgang der Protozoenkunde. Ludwig Pfeiffer's Untersuchungen über parasitäre Protozoen und über die parasitäre Ätiologie des Karzinoms. Das Amöbosporidion als Krebsparasit. Karzinomeinschlüsse von Steinhaus und Stroebe.

Die angeblichen Parasitenbefunde bei der Darier'schen und Paget-schen Krankheit ermunterten die Krebsforscher, auch die echten Krebsgeschwülste daraufhin zu untersuchen, ob nicht etwa auch bei dieser Erkrankung Parasiten aus der Reihe der Protozoen eine Rolle spielten.

Die Untersuchungen stießen jedoch insofern auf große Schwierigkeiten, als die Kenntnisse von dem morphologischen und biologischen Verhalten dieser niederen, tierischen Organismen recht mangelhafte waren. Protozoen, Psorospermien, Kokzidien waren, wie wir gesehen haben, identische Begriffe.

Dazu kommt, daß die Mediziner, die auf diesem Gebiete arbeiteten, keine Zoologen, und die Zoologen keine Mediziner waren, ferner, daß angebliche Parasitenbefunde zu gleicher Zeit in 2—3 und mehr Zeitschriften veröffentlicht wurden, so daß z. B. bis zum Jahre 1894, nach Adler[2]), bereits 84 Abhandlungen über Parasitenbefunde aus der Reihe der Protozoen in Krebsgeschwülsten vorhanden waren. Die Literatur über diesen Gegenstand hat einen derartigen Umfang angenommen, daß man kaum noch eine Übersicht gewinnt. Eine heillose Verwirrung entstand ferner dadurch, daß viele Forscher wohl dieselben Gebilde beobachtet haben, aber infolge mangelhafter, zoologischer Kenntnisse diesen Gebilden stets einen anderen Namen gegeben haben; da nun leider eine solche Namensgebung nicht sobald aus der Literatur wieder ausgemerzt werden kann, so stehen wir einer großen Fülle solcher wissenschaftlicher Benennungen gegenüber, die zu vielen Täuschungen Veranlassung gegeben haben.

---

[1]) Verh. des 10. internat. med. Kongr., Bd. II, S. 108.
[2]) Protozoa and Carcinoma: Americ. med. Journ. Januar 1084.

Bevor wir also die einzelnen parasitären Krebsbefunde näher erörtern, ist es wohl angebracht, zuerst einen kurzen Überblick über den Entwicklungsgang unserer Kenntnisse von dem morphologischen und biologischen Verhalten dieser Lebewesen zu geben.

Unter der Bezeichnung „Protozoa" hatte bekanntlich K. Th. v. Siebold (vgl. auch Bd. II, S. 918, Anmerk. 1) eine Gruppe von niederen, tierischen Lebewesen zusammengefaßt, welche sich durch Kleinheit und durch Einfachheit ihres Baues von anderen Tiergruppen unterscheiden und sich nur sehr schwer von den niederen, pflanzlichen Wesen abgrenzen lassen[1]).

Bekannt als Schmarotzer waren diese Lebewesen schon lange. Durch die Arbeiten von Leuckart[2]), L. G. Neumann[3]), Blanchard[4]), Bütschli[5]) u. a. wurden diese Parasiten unserem Verständnis näher gebracht, doch wurden sie allgemein als harmlose Schmarotzer angesehen; nur einigen dieser Schmarotzer wurde eine krankmachende Wirkung, besonders bei Tieren, zugeschrieben.

Allgemein teilte man die Protozoen in drei große Klassen ein, nämlich in Rhizopoden, Sporozoen und Infusorien.

Für die Krebsforscher handelte es sich nun hauptsächlich darum, die Protozoen genauer zu untersuchen, die in Zellen, besonders in den Epithelien, schmarotzen.

Einer der ersten Autoren nun, der sich intensiv mit dieser Frage beschäftigte, war Ludwig Pfeiffer, der als ein Pfadfinder auf diesem dunklen Gebiete anzusehen ist (vgl. auch S. 556).

Pfeiffer war der erste Forscher, der pathogene Gregarinen in Krebsgeschwülsten beschrieb[6]), und wenn diesem Forscher auf diesem damals noch unerforschten Gebiete auch viele Irrtümer und falsche Deutungen unterliefen, so schuf Pfeiffer doch die Grundlage, auf der spätere Forscher weiter bauen konnten.

Wir müssen uns deshalb zunächst mit den Arbeiten dieses Forschers etwas eingehender beschäftigen.

Ein Kompendium der parasitären Protozoen gab es bis dahin noch nicht. Pfeiffer war der erste Autor, der eine derartige, zusammenhängende Darstellung, auf Grund eigener und fremder Forschungen veröffentlichte[7]).

Pfeiffer konnte nun aus der Zahl der bisher bekannten und beschriebenen Protozoen drei Gruppen aussondern, die als Zellschmarotzer anzusehen wären.

Zu der ersten Gruppe rechnete Pfeiffer die Kokzidien, die Klossia und die Eimeria.

Diese Schmarotzer verursachen, nach Pfeiffer, eine örtlich beschränkte Epithelinfektion, ohne Weiterverbreitung in andere Ele-

[1]) Vgl. Artikel: „Protozoen" von Günther in Eulenburg's Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 19, S. 460. Die Literatur über diesen Gegenstand bis zum Jahre 1894 findet sich in den Arbeiten von Kruse und Pasquale (Zeitschr. f. Hygiene, 1894, Bd. 16), ferner bei Janowski (Zentralbl. f. Bakteriologie, 1897, XXI, p. 252).

[2]) Die Parasiten des Menschen. Leipzig 1879—1890.

[3]) Traité des maladies parasitaires non microbiennes chez les animaux domestiques. Paris 1888.

[4]) Traité de Zoologie méd., 2 Bände, 1889/90.

[5]) Dr. H. G. Bronn's Klassen und Ordnungen des Tierreichs, 1882—1889.

[6]) Beiträge zur Kenntnis der patholog. Gregarinen (Zeitschrift f. Hygiene, Bd. V. 1888) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 8, 1890, S. 61—68; S. 794—803 u. Bd. 14, 1893, S. 118.

[7]) Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1890. 8°. 100 S. mit 31 Abbildungen im Text und 1 Tafel. Bis zum Jahre 1895 noch 5 Nachträge.

mentarzellen, sie erzeugen Epithelhypertrophien, haben aber nicht die Bedeutung, die man ihnen für das Epithelioma contagiosum bei Menschen und Vögeln, bei Malaria und Karzinom beigelegt hat.

Pfeiffer bediente sich bei seiner Präparationsmethode keiner Reagentien, sondern nur des Delafield'schen Hämatoxylins, welches Kern und Zellkörper färbt; das Präparat selbst wurde durch „Wachsfüßchen" vor mechanischen Veränderungen und Beschädigungen geschützt. Die Untersuchung geschah stets auf einem erwärmbaren Objekttisch!

Die Kokzidien hatte man stets am besten an der Psorospermienkrankheit der Kaninchenleber studieren können[1]). Das „Coccidium oviforme" war ein ziemlich gut gekannter Parasit, charakterisiert durch seine Form, durch den Mangel an Vakuolen, durch die bestimmte Form der Sporoblasten und Sporen, sowie durch den Austritt sichelförmiger Keime aus den Sporen mit entwickelten Kernzuständen.

Pfeiffer zählte die Kokzidien zu den Gregarinen resp. zur Sporozoenklasse.

Einen Epithelschmarotzer aus dieser Parasitenklasse in der Niere der Gartenschnecke, die zu einer Hypertrophie der Epithelzelle führte, entdeckte Hermann Kloß[2]), der das Eindringen dieses Schmarotzers in die Epithelzelle in der Form eines sicheldörmigen Keimes gut beobachten konnte.

Der von Th. Eimer[3]) in der Niere der Maus entdeckte Epithelschmarotzer gleicht, nach der Beschreibung dieses Forschers, zuerst den Sicheln der Klossia. Der Parasit besitzt ein helles, schwach gekörntes Protoplasma, in dem ein Kern mit Kernkörperchen sichtbar ist, und eine einfache Hülle. Der Parasit teilt sich innerhalb der Zelle in 2—8 Kugeln, aus denen dann die sichelförmigen Keime entstehen. Das Epithel wird durch diesen Parasiten zerfressen.

Beim Menschen fand Eimer diesen Parasiten zweimal in den Becherzellen des Darmrohrs.

Die Differenzierung zwischen der Klossia und der Eimeria haben wir hauptsächlich den Untersuchungen Aimé Schneider's[4]) zu verdanken. Bis dahin waren alle diese Gebilde als „eiförmige Psorospermien" beschrieben worden.

Wie schon vorhin erwähnt, rechnete Pfeiffer die Kokzidien zu den Gregarinen resp. Sporozoen.

Über das biologische Verhalten der Gregarinen hatte man zu dieser Zeit ebenfalls durch die Untersuchungen Aimé Schneiders[5]) einigen Aufschluß erhalten. Nach Beobachtungen dieses Forschers leben die Gregarinen frei und sind nur im Jugendzustande intrazelluläre Schmarotzer. Der in die Epithelzelle eingedrungene Keim schiebt rasch beim Wachstum zwei Glieder in das Lumen des Darms hinaus, in welche sein Kern nachrückt. Der Kopf der Gregarine bleibt in der zerstörten Zelle zurück. Die beiden neuen hinzugekommenen Glieder ernähren sich selbständig auf endosmotischem Wege, enzystieren sich zur Fortpflanzung und wachsen zu einer Zyste an mit komplizierten Einrichtungen zum Ausstreuen

[1]) Wir kommen noch später auf diese Erkrankung zurück.

[2]) Entwicklungsgang der Epithelinfektion bei Helix hortensis: Senckenberg'sche Abh., Bd. I, 1855/56.

[4]) Über die ei- oder kugelförmigen sog. Psorospermien der Wirbeltiere. Würzburg 1870.

[4]) Aimé Schneider: Arch. de Zool. expér., XI, p. 77.

[5]) Tablettes zool., I, p. 107.

der massenhaften Sporen! In den Sporen entstehen außerhalb des Wirtes die sichelförmigen Keime, welche die Neuinfektion anderer Tiere vermitteln. Die Gregarinen passen sich dem Zellwirt an.

Die Kokzidien stehen, nach Pfeiffer, auf einer tieferen Entwicklungsstufe, leben nicht frei, es fehlt ihnen auch der komplizierte Sporoduktenbau der Zysten.

Im einzelnen schildert nun Pfeiffer den Lebenslauf einer Kokzidie, wie er z. B. von der Eimeria in der Niere der Maus bekannt war.

Zunächst findet eine Anpassung des Parasiten an die Größe der Epithelialzelle statt. In einer Zelle finden sich oft 1—15 und noch mehr Parasiten, die alle von außen kommen; aber von allen diesen in die Zelle eingedrungenen Parasiten kommt nur einer zur Reife, die anderen verkümmern. Der Kern der Zelle ist zunächst noch erhalten, wächst der Parasit, dann zerfällt der Kern und wird resorbiert. — Die sichelförmigen Keime dringen aktiv in das Epithel der Niere ein und verursachen eine lokale Infektion. Das Endresultat dieser Infektion besteht in einer Nierenschrumpfung.

Eine zweite Gruppe von Zellschmarotzern aus der Reihe der Protozoen fand Pfeiffer in den von ihm als „Sporidien" benannten Parasiten, die er in Sarko-, Myxo- und Mikrosporidien einteilte. Diese Parasiten sind, nach Pfeiffer, nur ausnahmsweise auf eine bestimmte Zellform und auf bestimmte Organe beschränkt. Hauptsächlich finden sie sich in der Blutbahn. In ihrer Wirkung haben sie, nach Pfeiffer, große Ähnlichkeit mit den Spaltpilzen; die Sporidien sind, nach Pfeiffer, die Vorkämpfer für die Bakterien.

Die Sporidien unterscheiden sich, nach Pfeiffer, von den Gregarinen und Kokzidien dadurch, daß z. B. der ungestaltete Schlauch der Myxosporidie einen amöboiden Mantel hat, wie er sich bei Rhizopoden, nie bei Gregarinen findet.

Die Sporidien fressen gleich den Zellkern auf, während die Kokzidien erst den flüssigen Inhalt der Zelle verzehren. Oft findet man in diesen Parasiten Hämatoidinkristalle, ein Zeichen, daß sie auch das Blut aufzehren.

Die Sarkosporidien sind nun an eine bestimmte Zellform, nämlich an die Muskelfibrillen gebunden (besonders häufig gefunden in den Muskeln des Menschen, der Barbe und in der Harnblase des Menschen). Es findet auch eine Anpassung dieser Parasiten an die Muskelfibrillen statt. Da, wo die quergestreiften Muskelfibrillen zwischen Faszien in langgestreckter Form eingeengt sind, erscheint der Schmarotzer als verschieden langer Miescher'scher Schlauch[1]), im Ösophagus als kleines Säckchen.

Die Myxosporidien sind, nach Pfeiffer, nur in der Jugend Zellschmarotzer, sie wachsen über die infizierte Zelle hinaus. Ein hyalines Ektoplasma umgibt das sporenbildende Innere, welches zugleich die Fähigkeit hat, kugelige, lappige und borstenartige Pseudopodien zu bilden. Die Myxosporidien haben typische, kompliziert gebaute Sporen mit zweiklappiger Schale und amöbenartigem Inhalt.

Diese Parasiten sind nicht wie Sarkosporidien an eine bestimmte Zellform gebunden, sie kommen in allen Zellen und Organen vor, be-

[1]) Zuerst von Miescher beschrieben (Verhandlungen der naturforschenden Versammlung zu Basel 1843). Vgl. auch Joh. Müller: Über Psorospermien und Gregarinen (Arch. f. Anatomie und Physiologie, 1851, p. 477); Klebs: Virchow's Archiv, 1859, Bd. XVI, u. a.

sonders bei kranken Fischen (in der Harnblase des Hechtes, in der Schwimmblase der Schleie und in der Gallenblase des Barsches!). Bei der Infektion der Zelle verschwindet allmählich der Kern (wird aufgefressen!), besonders werden die roten Blutzellen infiziert.

Diese Parasiten erzeugen auch bei dem Seidenspinner die sog. Pebrinekrankheit[1].

Nach Pfeiffer[2]) und Balbiani[3]) findet bei dieser Krankheit eine Infektion der Darmepithelien des Seidenspinners durch Myxosporidien statt. Die Elementarzelle wird durch eine Zyste mit Sporen ersetzt, dann werden die Nachbarzellen infiziert. Es tritt eine neue und fremde Zellgruppierung auf.

Auch im Pleuraexsudat eines Menschen wurden diese Parasiten von Künstler und Pittres[4]) gefunden.

Die Mikrosporidien sind, nach Pfeiffer, eine auf niedriger Entwicklungsstufe stehengebliebene Familie der Sporozoen. Die infizierte Epithelzelle wird hypertrophisch. Die Sporen erscheinen in der Zelle als ein kleines Sarkodeklümpchen mit einer Hülle, hierin bildet sich ein neuer Schmarotzer, der später als Amöbe ausschlüpft und die Nachbarzellen infiziert.

Die Mikrosporidien sind nicht auf die Epithelzellen angewiesen.

Als dritte Gruppe von Zellschmarotzern stellte Pfeiffer die zu seiner Zeit noch wenig erforschten Hämozyten- und Leukozyteninfektionen auf, die durch Flagellaten (Hamster), Plasmodien, Trypanosomaformen usw. stattfinden.

Auf Grund dieser Untersuchungen und Kenntnisse von den parasitären Protozoen versuchte nun Pfeiffer die parasitäre Ätiologie des Krebses zu begründen.

Pfeiffer war wohl der einzige Autor, der nicht nur Arzt, sondern auch einer der hervorragendsten Forscher auf dem Gebiete der Protozoenkunde war. Deshalb verdienen seine Ausführungen, obwohl dieselben, wie wir sehen werden, vielfach irrig waren, dennoch große Beachtung.

Bei keinem Problem sind Forscher so vielen Irrtümern ausgesetzt gewesen, als bei der Erforschung der Ätiologie des Krebses. Aber auch diese Irrtümer sind einer Schilderung wert, damit künftige Forscher die Klippen kennen lernen, an denen so viele hervorragende Männer gescheitert sind.

Pfeiffer war einer der ersten Autoren, der auf die Übereinstimmung im Aufbau der durch Sporozoen erzeugten Tumoren mit den Karzinom- und Sarkomgeschwülsten aufmerksam machte.

Nach Pfeiffer[5]) gibt nur der Zellenparasitismus Aufklärung über die Entstehung der Geschwülste. In dieser Beziehung widmete Pfeiffer seine Aufmerksamkeit besonders den „Sporozoen", die als Schmarotzer schon lange bekannt waren, Parasiten, die auch imstande sind, geschwulstartige Erscheinungen hervorzurufen.

Die Sporozoen bilden, wie wir schon vorhin (S. 577) erwähnt haben, die zweite große Gruppe aus der Protozoenklasse.

[1]) Vgl. Lutz: Bakteriol. Zentralbl., 1890.

[2]) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. III, 1888, p. 469.

[3]) Leçons sur les Sporozoaires. Paris 1884.

[4]) Journ. de Micrographie, 1884.

[5]) Untersuchungen über den Krebs. Die Zellerkrankungen durch Sporozoen. Mit 62 Textabbildungen und einem Atlas von 80 Mikrophotogrammen. Jena 1893. Über die anderen Arbeiten Pfeiffer's auf dem Gebiete der Krebslehre vgl. Behla: Die Carcinomliteratur. Berlin 1901. S. 152.

Pfeiffer teilte die Sporozoen ein in: Gregarinidae, Coccidiidae und Sporidia.

Den Kreislauf und die Entwicklungsstadien der Sporozoen hatte Pfeiffer besonders in den Zellen von Amphibien und Fischen verfolgt. Ein Keim — ein sichelförmiges Körperchen — wandert in eine Epithelzelle des Wirtes ein, verdrängt und zerstört den Kern, die Zelle vergrößert sich, die Spore wächst sich zu einer Zyste aus mit deutlicher Membran und anfänglich mit granuliertem Inhalt.

Es findet dann eine Differenzierung in Sporoblasten (Sporen erster Ordnung) statt, in diesen entstehen wieder die sichelförmigen Sporen (Sporen zweiter Ordnung)!

Die Anzahl dieser Sporen zweiter Ordnung bildet ein für die verschiedenen Gattungen charakteristisches Merkmal!

Die Umhüllung der Zyste und die der Sporoblasten platzen, die Sporozoen werden frei und dringen dann, da sie Eigenbewegung haben, in neue Zellen ein. Dann beginnt der Kreislauf von neuem!

Über das biologische Verhalten der Gregarine und über die Art, wie die Zellinfektion stattfindet, haben wir schon vorhin berichtet. Die Kenntnisse dieses Vorganges verdankte man hauptsächlich den Untersuchungen Schneider's.

Pfeiffer untersuchte nun auch die morphologische Struktur dieses Parasiten.

Nach Pfeiffer besteht die Gregarine aus dem Zelleib, umgeben von einer äußeren Haut, dem Epizyt. Der Zellleib, besteht aus Kern und Entozyt. Das Entozyt ist flüssig und enthält amyloide Körper, die sog. Gregarinenkörner, welche das eigentümliche Aussehen des Parasiten bedingen. Man unterscheidet bei den Gregarinen Monozystiden (mit einem Zellleib) und Polyzystiden (mit 1—2 Körperabschnitten), zuweilen findet man auch bei den Gregarinen einen Saugapparat.

Bisher war hauptsächlich die Klassifikation der Sporozoen, wie sie Bütschli[1]) gegeben hatte, maßgebend.

Dieser Autor teilte die Sporozoen, die er als einzellige Organismen mit einer, eine große Zahl beschalter Fortpflanzungskörperchen (Sporen) enthaltenden Zystenhülle definierte, deren Erzeugung durch Knospung oder Teilung stattfindet, ein in: Gregarinida, Myxosporidia und Sarkosporidia.

Die Gregarinen beschreibt er als gestreckte, einen Zellkern enthaltende Gebilde, deren Fortpflanzung durch Enzystierung stattfindet; die Zyste zerfällt in Pseudonavizellen (Sporospermien).

Auch Bütschli unterscheidet Monozystideen und Polyzystideen.

Die Monozystideen trennt er aber in freie und intrazelläre Schmarotzer. Zu diesen letzteren rechnete er nun die ei- und kugelförmigen Psorospermien oder Kokzidien, die Pfeiffer aber als eine selbständige Ordnung der Sporozoen ansah.

Zum Nachweis nun, ob die Krebszelle eine selbständig wuchernde Epithelialzelle, oder eine Sporozoenzelle wäre, benutzte Pfeiffer den Epithelial- und Gallertkrebs des Muskelgewebes, weil, nach seiner Meinung, bei dieser Krebserkrankung die Frage am ehesten entschieden werden könnte.

[1]) Dr. H. G. Bronn's Klassen und Ordnungen des Tierreichs, I. Bd. „Protozoa" (Sarcodina und Sporozoa), 1882.

Es war schon seit längerer Zeit bekannt, daß in den Muskelfibrillen von Menschen und Tieren sich häufig Parasiten einnisten, wie z. B. die Miescher'schen Schläuche (vgl. S. 579), deren Inhalt aus Sichelkeimen der Sarkosporidien besteht. Außer den Sarkosporidien können auch Mikro- und Myxosporidien derartige Bildungen verursachen.

Pfeiffer entdeckte nun auch in den Muskeln verschiedener Tiere eine neue Art von Parasiten aus dieser Klasse, die er als Amöbosporidienschläuche bezeichnete.

Die Aufstellung einer besonderen Klasse von Protozoen unter der Bezeichnung „Amöbosporidien" rührt von Aimé Schneider[1]) her. Die Amöbosporidien sind, nach Pfeiffer, identisch mit der „Ophyrocystis Bütschlii"!

„Les Ophryocystidés", sagt Schneider, „ne peuvent être considérés ni comme des Coccidies à raison de la conjugaison et du processus particulier de la sporulation, ni comme des Grégarines à raison de la présence des prolongements (pseudopodes) du corps et de la sporulation, ni comme des Myxosporidies, en égard surtout aux corpuscules falciformes: ne conviendrait-il pas d'en faire provisoirement les représentants d'un ordre particulier sous le nom d'Amoebosporidies?"

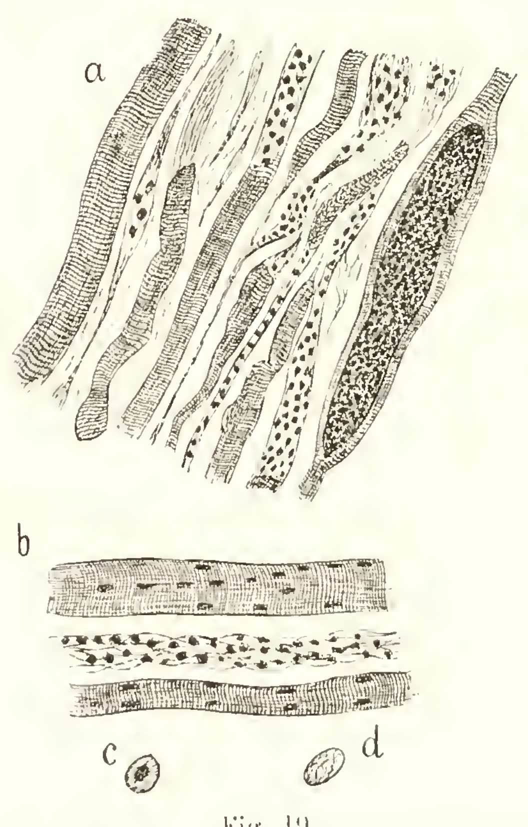


Fig. 19.
Aus L. Pfeiffer: Untersuchungen über den Krebs. Miescher'scher Schlauch vom Pferde. Dauerschlauch bei *a* an der r. Seite; die anderen Muskelzellen sind mit Zoosporen im Amöboidstadium besetzt. In *b* in der Mitte ein Zoosporenschlauch. *c* eine Amöboidzelle. *d* ein Muskelkern. 500fache Vergrößerung.

Alle diese Schlauchbildungen enthalten nun einen Inhalt, der, je auf verschiedenen Wachstumsstadien, täuschend einer Epithelzelle vom Typus des Drüsengewebes gleicht.

Im Sarkosporidienschlauch (Miescher'schen Schlauch) lebt der Parasit als Sichelkeim in einer Rundzelle. Sobald der Schlauch platzt, und der Keim frei wird, nimmt er durch amöboide Bewegung eine Form an, die von einer jungen Epithel- oder Körperzelle nicht zu unterscheiden ist.

Ebenso verhält es sich mit den Mikrosporidien- und Myxosporidienschläuchen.

Pfeiffer behauptet nun, daß für den Krebs das prinzipielle Wuchern von Epithelzellen nicht mehr aufrecht zu erhalten sei, es könne ebensogut der Amöbosporidienschlauch Parasitenzellen enthalten, wie der platzende Sarkosporidienschlauch Epithelkarzinomzellen vortäuschen kann.

Unter Schlauchbildung verstand Pfeiffer die Ausfüllung von Muskelzellen mit Parasiten oder neuen Muskelzellen.

Nun unterscheidet man bei der physiologischen Muskelzellennenbildung mehrere derartige Schlauchbildungen:

1. Den Felix'schen Zellkernschlauch. Dieser ist eine Embryonalfaser. Die Muskelbildungszelle hat nur eine mediale Kernreihe,

[1]) Archives de Zool. expérim., 1884, 2. Série, T. II.

es findet nur ein Längenwachstum statt. Die Schläuche verlieren sich nach dem dritten bis fünften Embryonalmonat.

2. Die Weismann'sche Kernreihenfaser (1861) entsteht durch eine postembryonale Vermehrung der Muskelzelle durch Längsteilung.
3. Die Kölliker'sche Muskelknospe[1]) bildet ein Nest von jungen Muskelzellen, welches nach der Ausbildung mehrfacher Kernreihen und unter Längsteilung der Mutterzelle zustande kommt.

Unter pathologischen Verhältnissen bilden sich die Neumann-Nauwerck'schen Muskelzellenschläuche, und zwar nach Muskelverbrennungen am fünften Tage. Es findet ein Zerfall der geschädigten Muskelzellen statt, die Neubildung geht von den lateralen Knospen der alten Fasern aus.

Ferner entstehen die Waldeyer'schen Muskelzellenschläuche durch Ausfüllung großer Muskelzellen mit Karzinomzellen.

Das Amöbosporidion, das Pfeiffer in ätiologische Beziehung zur Krebsbildung bringt, besitzt selbständig wandernde Keime und vermehrt sich schnell an Ort und Stelle im Wirt. Der Parasit gehört, nach Pfeiffer, zu den Zoosporenformen.

Pfeiffer unterscheidet zwei morphologisch getrennte Formen dieses Parasiten — eine größere, polymorphe und eine rundliche oder eckige Art.

Beide Parasitenformen sehen wie Epithelien vom Typus der Drüsenzellen aus, haben granuliertes Protoplasma, einen großen, grob granulierten Kern mit Kernkörperchen; oft besitzen die Parasiten auch große Vakuolen.

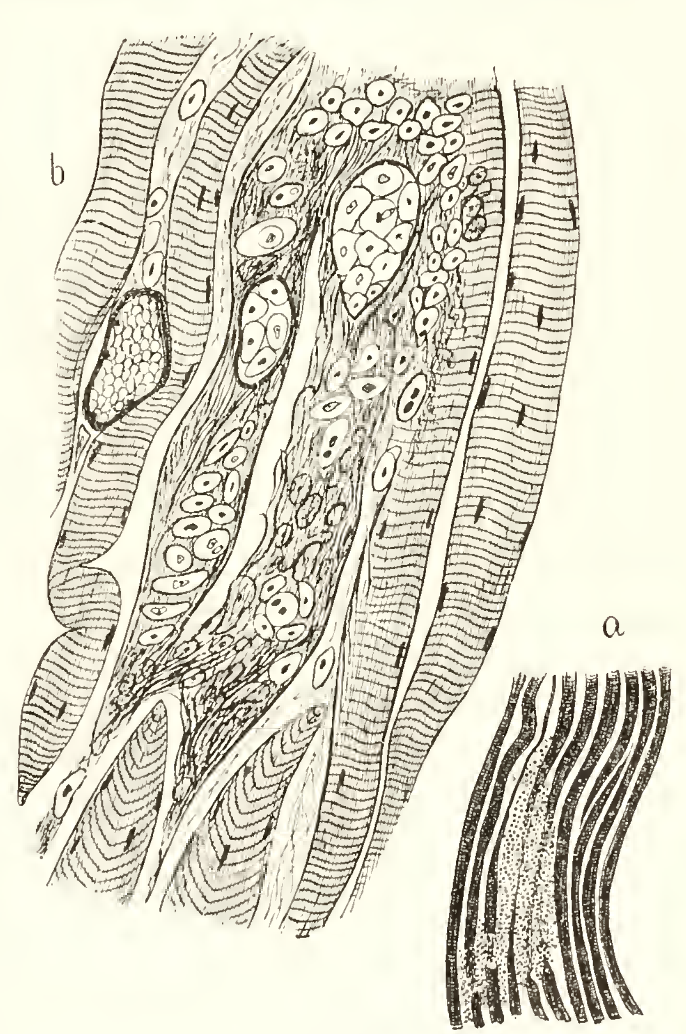


Fig. 20.
Aus L. Pfeiffer: Untersuchungen über den Krebs. Längsschnitt durch ein Metastasenknötchen vom Epithelialkarzinom im Zwerchfell. *a* 80fache Vergrößerung, *b* 500fache Vergrößerung, in *b* links ein Gefäß. Die beiden Muskelzellschläuche in der Mitte enthalten nach oben je ein größeres Nest mit besonderer Hülle (Vermehrung der Parasiten an Ort und Stelle). Die anderen Parasiten wandern z. B. rechts am Rande mit lakunärer Einschmelzung einer Muskelzelle

Bei den größeren Formen finden sich Kernteilungsfiguren.

[1]) Vgl. dessen Handbuch, 1889, p. 399.

Die kleinere Form findet sich hauptsächlich in der Umgebung von großen Krebsalveolen.

Die kleinzellige Infiltration[1]), deren Entstehung wir schon wiederholt erörtert haben, beruht, nach Pfeiffer, auf der Auswanderung der jungen Zoosporenformen.

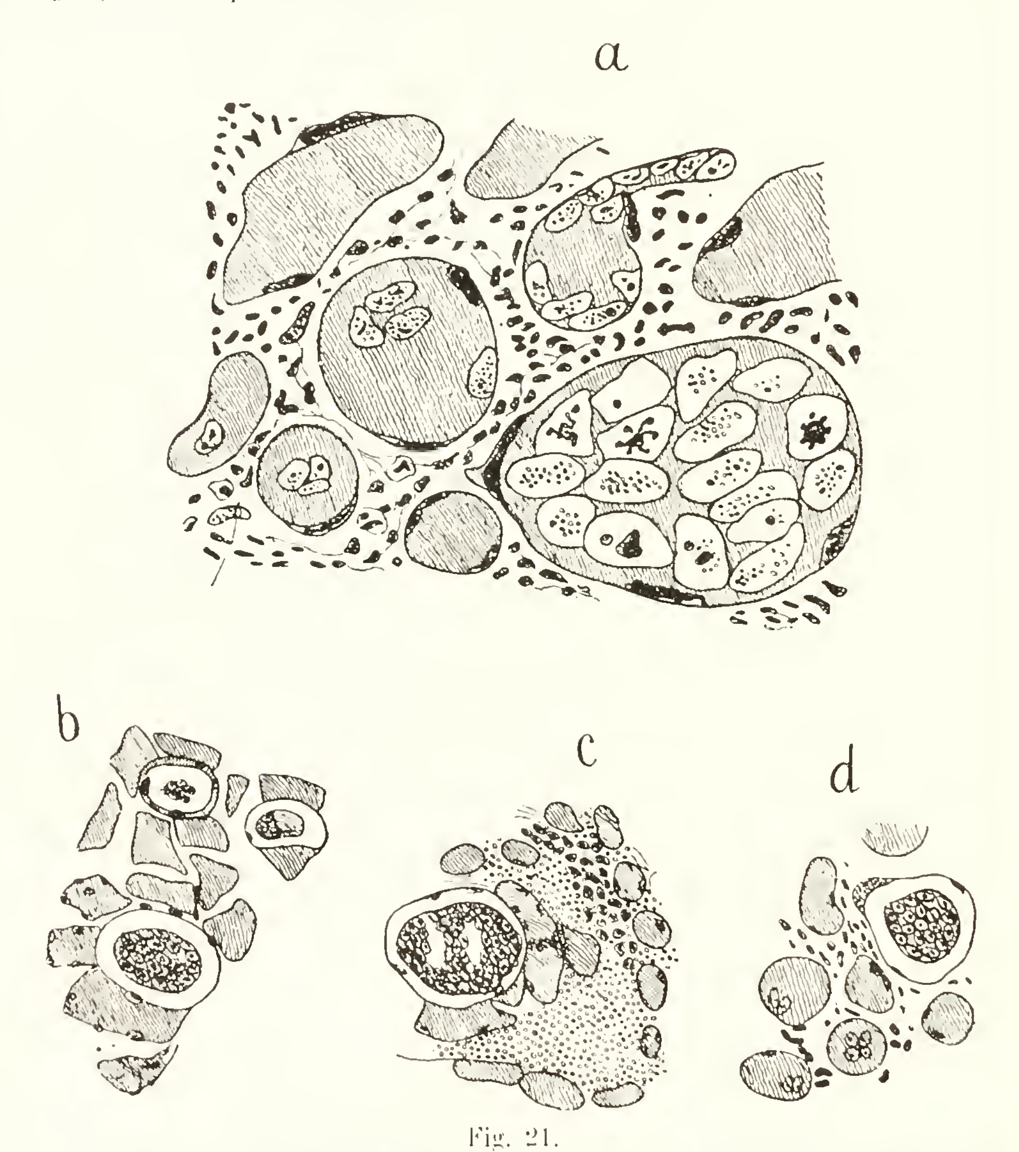


Fig. 21.

Aus L. Pfeiffer: Untersuchungen über den Krebs. Aus einem Epithelkarzinom des M. pectoralis. *a* Jüngste Muskelzellinfektionen mit erhaltenen Muskelzellen und Kernen und mit Zoosporenüberschwemmung der Interstitien. Mitosen in den Parasiten der größeren Muskelzelle. 1000f. Vergr. *b* Rechts oben eine wandständige Infektion des mittleren Teils einer Muskelknospe, in den beiden anderen Muskelzellen ist das Muskelzellprotoplasma aufgezehrt. 180f. Vergr. *c* Eine Stelle mit Blutzellen und Zoosporen in den Muskelzellinterstitien. 180f. Vergr. *d* Analog *a*. 180f. Vergr.

Bei den jungen, aus den Epithelmutterzellen ausgefallenen Parasiten beobachtete Pfeiffer auf dem erwärmten Objektträger amöboide Bewegungen.

Der Kern der lebenskräftigen Parasiten färbt sich leicht und hebt sich gegen den Kern der Wirtszelle gut ab.

[1]) Vgl. S. 233, 246, 505.

Pfeiffer bediente sich einer Doppelfärbung der in Flemming'scher Lösung gehärteten Präparate (Vorfärbung des Parasitenkerns mit wässriger Methylengrünlösung und Nachfärbung mit Biondi'schem Farbengemisch).

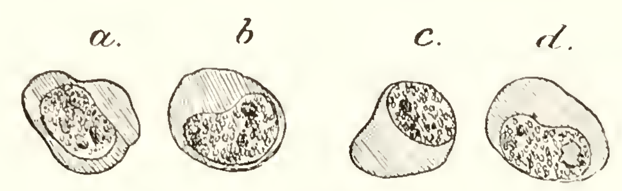


Fig. 22.
Aus L. Pfeiffer: Untersuchungen über den Krebs. Dauerform des Epithelialkarzinoms im Epithelgewebe. *a b c d* aus der Wirtszelle ausgefallene Amöboidformen, die auf einem gewärmten Objektträger noch stundenlang Bewegungen ausführen.

Einen experimentellen Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme, daß das Amöbosporidion der gesuchte Krebsparasit sei, hatte Pfeiffer allerdings nicht erbringen können.

„Wenn der Karzinomparasit", sagt Pfeiffer, „ein obligater Zellschmarotzer ist, so kann die Züchtung mittels Kulturen nicht gelingen." Das Wachstum des Karzinoms im Muskelgewebe setzt junges Muskelgewebe voraus, wie es sich in der Umgebung des Epithelialkrebses in Form von Kölliker'schen Muskelknospen und embryonalen Muskelspindeln vorfindet. Diese können nun künstlich durch Verletzungen, z. B. durch Verbrennung des M. gastrocnemius beim Hunde, erzeugt werden, trotzdem verliefen auch in diesem Falle die von Pfeiffer angestellten Impfversuche resultatlos.

Pfeiffer war der Ansicht, daß der Parasit ein Toxin absondert, das die verheerende Wirkung im Organismus anrichtet[1]). Verimpft man nämlich, nach Pfeiffer, den von Bakterien noch nicht durchsetzten Krebssaft eines inneren Mammakarzinoms auf Kaninchen, so erfolgen dieselben Kollapserscheinungen und der Tod, wie bei der Verimpfung einer Aufschwemmung von Sarkosporidienkeimen des Schafösophagus. Diese üben auf das Muskelgewebe einen spezifischen Reiz aus, der besonders das Protoplasma und die kontraktile Substanz trifft.

Die Art der Infektion durch das Amösporidion zeigt, nach Pfeiffer, folgende drei Stadien:

1. Infektionsstadium: Die jugendlichen Schmarotzer dringen in die Gewebszelle ein und bilden sich durch Teilung zu einer neuen Parasitengeneration aus.
2. Evasions- und Granulationsstadium: Auswanderung der jungen Parasiten und Infektion des vom Wirt gebildeten Granulationsgewebes, welches sich in der Peripherie infolge der Ausstreuung von Parasitenkeimen bildet (Wachstum der Geschwulst!).
3. Migrationsstadium: Auswanderung der Infektionskeime aus dem Infektionsherd wegen Mangel an Nahrung (Verbrauch der Zelle), bilden einen neuen Herd, wo junge Zellen sich befinden.

Pfeiffer suchte nun die Veränderungen, die das Wirtsgewebe durch das Eindringen des Parasiten erfährt, genauer zu erforschen. Da der Parasit viel Zellen, besonders junge Muskelknospen, zu seiner Ernährung bedarf, und diese bei alten Leuten nur spärlich vorhanden sind,

[1]) Vgl. auch über das Kankroin von Adamkiewicz S. 545.

so müssen sich, nach Pfeiffer, bei der Krebskrankheit in diesem Falle neue Muskelzellen bilden.

In der Tat findet, nach Pfeiffer, eine solche Zellneubildung bei der Krebskrankheit statt, und zwar auf doppelte Art.

Man findet homologe Zellbildungen von seiten des Wirts, die vorausgehen, und heterologe von seiten des Parasiten.

Der Parasit verschwindet aus der Geschwulst, nach Aufzehrung der homologen Zellen, so daß nur ein bindegewebiges Stroma übrig bleibt.

Diese Eigentümlichkeiten will Pfeiffer an Präparaten nachgewiesen haben.

Als Muskelzellneubildungen in Muskelkarzinomen kommen vor: Kölliker'sche Muskelknospen oder die identischen Weismann'schen Kernreihenfasern, ferner die Neumann-Nauwerck'schen Schläuche.

Die Entstehung dieser Muskelknospen glaubt Pfeiffer auf den Reiz des vom Parasiten abgesonderten Toxins zurückführen zu können. Die jungen Muskelknospen gleichen den Muskelspindeln, die sich am fünften Tage nach einer Verbrennung zeigen.

Am Rande von umschriebenen Muskelgeschwülsten kann man, nach Pfeiffer, das Fortschreiten der Infektion von einem Muskelsekundärbündel auf die umgebenden Sekundärbündel gut verfolgen.

Die fertige Krebsalveole entspricht einem Muskelsekundärbündel. Die Muskelscheide hemmt zunächst die Vermehrung der Parasiten, schließlich aber findet ein Durchbruch und eine Auswanderung der Parasiten statt. Das Stroma der Geschwulst wird, nach Pfeiffer, durch den aktiven Anteil des Organgewebes gebildet, durch einen Austausch zwischen normal vorhandener Gewebszelle und Krebszelle[1]).

Pfeiffer versuchte nun auch seine Parasitentheorie mit verschiedenen Erscheinungen in der Krebspathologie, deren Erklärung bisher stets mit Schwierigkeiten verbunden war, in Einklang zu bringen.

So bildet z. B. der Gallertgerüstkrebs, der uns schon so viel beschäftigt hat[2]), nach Pfeiffer, eine besondere Spezies, weil Kolloidentartung in gleicher Konstanz und Mächtigkeit nirgends anderswo vorkommt.

Nach seiner Theorie spielt sich hierbei nun folgender Vorgang ab:

Wenn die Muskelscheide mit Parasiten ganz gefüllt ist, teilen sich die Kerne der Parasiten, einzelne entarten gallertig, und zwar am Rande, während im Zentrum die Zellen auswandern.

Die Gallerte der zerfallenen Leiber fließt zusammen und bildet Kolloidkugeln. Die Kolloidsubstanz kommt zur Resorption, und es bleibt nur eine Hohlkugel mit steifem, färbbarem Gerüst übrig. Die Kolloidentartung geht, nach Pfeiffer, stets mit einer Bakterieninfektion einher.

Eine andere wichtige Frage aus der Krebspathologie war die, wie die Parasitentheorie mit der Metastasenbildung in Einklang zu bringen ist[3]).

Pfeiffer unterscheidet bei den Metastasen des Muskelkrebses folgende vier Stadien:

1. Die Parasiten werden durch das Blut oder durch die Lymphbahnen angeschwemmt und durch die Muskelscheiden zurückgehalten. Es findet eine embolische Verstopfung der Kapillaren statt, die Gefäßwand wird gesprengt, und die Keime überschwemmen die Umgebung der Gefäßwände (durch Photogramme will Pfeiffer

[1]) Vgl. auch S. 506. [2]) Vgl. S. 185, 240, 294, 447.
[3]) Vgl. auch S. 248, 489, 510, usw.

dies an Serienschnitten nachgewiesen haben). Durch die Toxinwirkung der Parasiten findet eine Muskelzellneubildung statt, das Muskelsekundärbündel zerfällt in Muskelzellspindelchen.

2. Das Protoplasma der Muskelzellen im Muskelsekundärbündel schwindet, die Muskelscheide wird angefüllt mit den epithelartigen Parasiten.
3. Zerfall des Zentrums durch Teilung der Zellen. Auswanderung der Zellen (kleine Rundzellen mit großem Kerne!) in die Umgebung der Metastasen.

Es handelt sich hierbei, nach Pfeiffer, um keine Leukozyteneinwanderung; denn er glaubte die Abwesenheit mehrkerniger Leukozyten mittels der Biondi'schen Färbung nachgewiesen zu haben.

4. Zusammenfließen mehrerer kleiner Metastasen zu einer größeren.

„Ohne heterologe Sporozoen", sagt Pfeiffer, „gibt es keine homologe Gewebszellwucherung und Metastasenbildung, ohne Gewebszellwucherung keinen Parasitismus und keine Tumorenbildung!"

Ein anderes Problem, das uns in dem ganzen Abschnitt über die Epithelialtheorie beschäftigt hat, nämlich die Frage, wodurch wird die Krebsbildung an Orten, die sonst kein Epithel führen, erklärt, glaubt Pfeiffer dahin beantworten zu können, daß er, wie wir oben gesehen haben, eine Dimorphie des Parasiten annimmt (vgl. S. 583); denn das Amöbosporidion ist ja an die Epithelzelle gebunden, es muß also, nach Pfeiffer, noch eine Form dieses Parasiten geben, die auch andere Zellen als Wirtszellen heimsucht.

Bei besonders malignen Krebsformen handelt es sich, nach Pfeiffer, höchstwahrscheinlich um Amöbosporidien mit besonders niederer Entwicklung: denn auf je tieferer Entwicklungsstufe der Parasit steht, desto besser ist das Anpassungsvermögen, desto größer die Malignität!

Die Sporozoengeschwülste enthalten, nach Pfeiffer, also spezifische Elemente (Einschlüsse!), entstanden durch die Einwanderung von Keimen in junge, durch den Parasitismus neu entstandene Zellen des Körpers, an deren Stelle sie sich setzen!

Es gibt nun, nach Pfeiffer, verschiedene Arten von parasitären Einschlüssen, und zwar für Muskel-, Nerven- und Bindegewebszellen!

Wir haben auch schon an einer früheren Stelle erörtert[1]), wie Pfeiffer die Bard'sche Theorie durch seinen Zellparasitismus zu erklären versuchte.

Wie wir gesehen haben, kann, nach Bard, jede Zellspezies der Sitz einer neoplastischen Zellerkrankung werden. Für jede Zellspezies gibt es eine Karzinomform, die ihr eigen ist, und der Eigentümlichkeiten des ursprünglichen Zellgewebes — eine Entwicklungsbeharrlichkeit — anhaftet. Dementsprechend müßte auch der Parasit nur je eine Zellspezies mit seiner Nachkommenschaft heimsuchen und alle anderen unbehelligt lassen.

Das ist aber, nach Pfeiffer, tatsächlich beim Zellparasitismus durch Sporozoen der Fall, was Bard, Ribbert und anderen Pathologischen Anatomen unbekannt geblieben zu sein schien.

Denn Pfeiffer unterschied in der Tat, wie wir eben auseinandergesetzt haben, spezifische Parasiten für Epithel-, Nerven- und Bindegewebszellen.

---

[1]) Vgl. S. 131.

Fassen wir nun kurz das Ergebnis der Pfeiffer'schen Untersuchungen über die parasitäre Natur des Krebses zusammen, so ergibt sich folgendes:

Pfeiffer hielt alle Gebilde, die man bisher als Zellen ansah, für Entwicklungsphasen eines Sporozoons — nämlich des Amöbosporidions! Die gewucherten Muskel- oder Krebszellenkerne hielt er für parasitäre Gebilde. Der Schmarotzer gleicht in einem gewissen Stadium Gewebszellen (amöboide Bewegungen auf gewärmtem Objekttisch!).

Die kleinzellige Infiltration in der Umgebung der Krebsalveolen betrachtete er als junge, ausgewanderte Zoosporen. Dauerformen sind die zystenartigen Vakuolen.

Der Gallertkrebs verdankt seine Entstehung einer Kolloidentartung des Parasiten.

Pfeiffer's Parasitentheorie stieß bald auf heftige Opposition. Pfeiffer hatte, ähnlich wie Adamkiewicz (vgl. S. 542 ff.), die ganze Krebszelle für einen Parasiten erklärt, allerdings mit dem Unterschiede, daß er neben den parasitären Zellen auch epitheliale Zellen, an die der Parasit gebunden ist, anerkennt. Wir müßten hier wieder alle die Gründe anführen, die wir bereits früher erörtert haben, daß eine solche Ansicht, nach unseren heutigen Kenntnissen über die Morphologie und Biologie der Krebszelle, unhaltbar ist. Auch die amöboiden Bewegungen der Krebszelle, die leicht als parasitäre Erscheinungen gedeutet werden könnten, sind, wie wir bereits wiederholt erwähnt haben, von anderen Forschern ebenfalls beobachtet worden, aber als eine biologische Erscheinung vieler Zellen, nicht nur der Krebszelle, erkannt worden[1]).

Ribbert[2]) hielt die Pfeiffer'schen Parasiten für umgewandelte Epithelzellen, wobei die degenerierende Zelle von einer normalen umschlossen sei. Das Protoplasma wird hyalin, und es entsteht ein in einer Vakuole liegender, hyaliner Ballen. Die radiäre Streifung der Pfeifferschen Parasiten entspricht, nach Ribbert, nur dem Stachelsaum.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit den Pfeiffer'schen Befunden J. Steinhaus[3]). Er fixierte die Präparate in Sublimat, färbte mit Hämatoxylin + Nigrosin + Eosin + Safranin, und fand bei dieser Färbung Gebilde, die teils im Kern, teils im Protoplasma der Zelle lagen; von Kolloid ließen sich diese Gebilde gut unterscheiden. Steinhaus glaubte aber, daß diese Einschlüsse, ebenso wie die Pfeiffer'schen Befunde, auf eingeschachtelte, z. T. in Degeneration befindliche Zellen zurückzuführen wären, bei denen die Interzellularbrücken in der Form radiärer Streifung erhalten geblieben sind. Eine andere Form von Pfeiffer'schen Parasiten beruht, nach Steinhaus, auf einer Zerstörung dieser Interzellularbrücken, bei gleichzeitiger Homogenisierung des Protoplasmas und Verklumpung des Chromatins.

Steinhaus macht noch darauf aufmerksam, daß bei der Verhornung von Krebszellen die bei normaler Epidermisverhornung als Intermediärstadium charakteristischen Eleidinkörner fehlen (auch bei der Psoriasis ist das der Fall).

Nach Korotneff[4]) hätte Pfeiffer die Leukozyten mit Parasiten

[1]) Vgl. S. 255, 119, 113.
[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1891, 12.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 126, S. 533 und Bd. 127, S. 175.
[4]) Sporozoen als Krankheitserreger. Berlin 1893, 4°, 33 S. und 1 kolorierten Tafeln.

verwechselt. Korotneff schließt dies hauptsächlich aus der Mitteilung Pfeiffer's über die kleinzellige Infiltration, die Pfeiffer für junge Sporozoenformen erklärt hatte, obwohl es doch allgemein anerkannt wäre, daß es sich bei diesem Prozeß um Leukozyten handle.

Fabre-Domergue[1]) hielt die Pfeiffer'schen Befunde direkt für kritiklos. Pfeiffer hätte so mannigfache Formen als Kokzidien resp. Sporozoen beschrieben, selbst ganze Krebsinseln für Parasiten gehalten, daß Domergue bei seiner Protozoeneinteilung diesen Befunden keinen Platz einräumen wollte. Auch Domergue hielt die Pfeiffer'schen Parasiten für Zellalterationen.

Nicht ganz so ablehnend gegen die Pfeiffer'schen Befunde speziell, und gegen die Sporozoentheorie überhaupt, verhielt sich Stroebe[2]).

In den zentralen Partien größerer Epithelzapfen treten, nach Stroebe, oft wie mit dem Zirkel gezeichnete Höhlen auf, welche durch einen Saum von Geschwulstzellen begrenzt sind, deren Protoplasma, im Verhältnis zu demjenigen der anderen, dunkler und trüber erscheint.

Diese Randzellen haben glatte Konturen und sind regelmäßig nebeneinander gefügt. Im Innern befinden sich Trümmer und zu Klumpen zerfallene Geschwulstzellen ohne Kern, aber mit lanzett- und eiförmigen Schollen. Das Auftreten von Lanzettformen ist, nach Stroebe, an den Untergang des Kerns geknüpft. (Bei der Kernwanddegeneration der Leukozyten hatte Arnold das Auftreten von sichel- und lanzettförmigen, stark färbbaren Kernabschnitten beobachten können.)

In einem Zuge spindliger Stromazellen (Mammakarzinom) fand Stroebe im Innern ein dichtes Häufchen durch Safranin stark rot gefärbter, homogener Tropfen oder Kugeln.



a b

Fig. 23.

Aus H. Stroebe: Zelluläre Vorgänge in Geschwülsten.

(In Fig. 23*a* ist kein Kern mehr vorhanden, in Fig. 23*b* ist er noch erhalten.)

Die ovalen, oder runden Körperchen sind, nach Stroebe, durchaus keine Leukozyten oder rote Blutkörperchen, er hält aber die Frage, ob es sich um Parasiten resp. Sporozoen handle, offen. Stroebe glaubt mehr an eine Kombination von Parasiteninvasion und Zelldegeneration.

Auf Grund aller dieser Einwände kam L. Pfeiffer, der ja selbst zugab, wie schwer es wäre, eine Wirtszelle von einer Parasitenzelle zu unterscheiden, zu der Überzeugung, daß seine Theorie von der Identität der Krebszelle mit der Parasitenzelle (Amöbosporidion) nicht mehr aufrecht erhalten werden könnte![3])

[1]) l. c. S. 373.
[2]) Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 1892, Bd. 11, Heft 1.
[3]) Münchener med. Wochenschr., 1896, S. 894.

Allgemeiner Überblick über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse von den Protozoen.

Allgemeines. Einteilung. Ektozoen und Entozoen. Biologie der Protozoen. Einteilung der Rhizopoden. (Die Amöben und Myxomyzeten.) Die Klasse der Mastigophora. Die Sporozoen. Allgemeines. Einteilung. Die Telosporidia. Die Kokzidien (Morphologie. Biologie. Pathogenität). Die Kokzidieninfektion der Kaninchenleber. Die Beziehungen der Kokzidiose der Kaninchen zur Epithelwucherung resp. Karzinombildung beim Menschen. Karyophagus Salamandrae Steinhaus. Technik der Präparation. Die Gregarinen. Die Neosporidia mit ihren Ordnungen und Familien: Myxosporidia. Sarkosporidia und Mikrosporidia. Die Ziliophora.

Die weiteren Veröffentlichungen über Parasitenbefunde aus der Reihe der Protozoen in Krebsgeschwülsten sind so zahlreich. dabei jedoch so wenig präzise. daß wir. bevor wir in eine Erörterung über diesen Gegenstand eintreten wollen. erst darüber unterrichtet sein müssen. wie weit augenblicklich unsere Kenntnisse über Morphologie und Biologie der Protozoen reichen.

Seit den Forschungen von Siebold. Leuckart. Bütschli. L. Pfeiffer u. a. ist eifrig auf diesem Gebiete weiter gearbeitet worden.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe. das ganze. ungeheuer große Gebiet über die Protozoen zu erörtern. wir wollen an dieser Stelle nur diejenigen Parasiten einer Betrachtung unterziehen. die für die Karzinomentstehung verantwortlich gemacht worden sind.

Allgemeines über Protozoen[1].

Nach Doflein nehmen die Protozoen eine Stelle zwischen den Bazillen und den vielzelligen Tieren ein. Sie bestehen nur aus einer einzigen Zelle mit Protoplasma und einem. oder mehreren Zellkernen. (Vgl. auch S. 577).

Die Protozoen besitzen besondere Apparate. die man als „Organellen" (entsprechend den Organen der vielzelligen Tiere!) bezeichnet. deren Entstehung Doflein auf eine Absonderung der Zelle zurückführt.

Die Bewegung findet statt durch Pseudopodien. oder durch Flimmern. oder durch Zilien.

Einen der wichtigsten Bestandteile der Protozoen. der zu vielen Kontroversen und Verwechslungen bei den Krebsbefunden Veranlassung gab. bilden die Vakuolen. die. nach Doflein. verschiedenen Zwecken dienen. Sie sind entweder als Nahrungsvakuolen (besorgen die Verdauung und enthalten Stoffwechselprodukte). oder als kontraktile Vakuolen vorhanden und in konstanter Zahl an bestimmten Orten des Protozoenkörpers gelagert. Sie kontrahieren in bestimmten Intervallen ihre Wandungen und entleeren ihren flüssigen Inhalt nach außen. füllen

[1]) Bei der Bearbeitung dieses allgemeinen Überblickes wurden von mir hauptsächlich folgende Schriften benutzt: F. Doflein: Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Nach biologischen Gesichtspunkten dargestellt. Jena 1901. 274 S. mit vielen Abbildungen. Th. v. Wasielewski: Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. Leipzig 1904. Ludwig Feinberg: Das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste. Unter Berücksichtigung des Baues der einzelligen tierischen Organismen. Berlin 1903. 231 S., 8° mit 4 Tafeln. F. J. Bosc: Le Cancer. Maladie infectieuse à Sporozoaires etc. Paris 1898. Peiper: Artikel „Helminthen" in Enzyklop. Jahrb. N. F., I, 1903, S. 340ff. M. Lühe: Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung. Jena 1900, u. a., deren Zitierung an den betreffenden Stellen erfolgen wird.

sich dann wieder und dehnen sich aus. Diese Vakuolen sind also „Exkretionsorganellen" und entleeren gelöste Stoffwechselprodukte.

Die Nahrungsaufnahme erfolgt bei niederen Arten an beliebigen Stellen des Körpers, ebenso die Entleerung der festen Stoffwechselprodukte. Höhere Arten haben einen Zellmund (Zytostom) und einen Zellafter (Zytopyge) als Organellen.

Die Vermehrung der Protozoen erfolgt stets durch Teilung, einfach oder mehrfach, entweder durch Quer- oder Längsteilung, Knospung, Rosettenteilung, oder durch unregelmäßigen Zerfall im Freien, oder durch einen enzystierten Zustand.

Bei den meisten Arten sind, nach Doflein, geschlechtliche Vorgänge nachgewiesen, und zwar in allen Stufen — von der primitiven Verschmelzung gleichgearteter Individuen (Isogamie) an, bis zur Verschmelzung von geschlechtlich differenzierten Individuen (Anisogamie) und dem bloßen Austausch von Kernteilen.

Die Protozoen leben hauptsächlich in Flüssigkeiten, oder an sehr feuchten Orten. Der Austrocknung widerstehen die Protozoen durch Bildung einer Hülle, welche vom Protoplasma ausgeschieden wird. In diesem Zystenstadium können die Protozoen sich lange Zeit vor allen von außen kommenden Schädlichkeiten, auch vor dem Erfrieren schützen.

So beobachtete z. B. G. Lindner[1]), daß derartig inkrustierte Protozoen durch den Wind hochgeblasen und dann durch Regen niedergeschlagen werden. Auch im Winter fand dieser Forscher zahlreiche inkrustierte Protozoen.

Während die früheren Forscher nur drei große Gruppen von Protozoen kannten (Rhizopoden, Infusorien, Sporozoen. Vgl. S. 577), teilte Doflein die Protozoen allgemein nach ihren Bewegungsorganellen in folgende Klassen und Ordnungen ein:

I. Unterstamm = Plasmodroma. Protozoen mit Pseudopodien oder Flagellaten, mit einem oder mehreren bläschenförmigen Kernen, iso- oder anisogamer Befruchtung und mit einem meist dizyklischen Entwicklungskreis, in welchem geschlechtliche Generationen mit ungeschlechtlichen alternieren.

Bei den Plasmodromen unterscheidet Doflein drei große Klassen:

1. Rhizopoden (Bewegung durch Pseudopodien).
2. Mastigophora (Bewegung durch Geißeln) (von anderen Autoren als Infusorien bezeichnet).
3. Sporozoen (Bewegung verschiedenartig, meist durch Parasitismus reduziert. Vermehrung durch zahlreiche, beschalte Fortpflanzungskörper (Sporen!)).

Als II. Unterstamm unterscheidet Doflein die Ziliophora. (Zilien als Bewegungsorgane, ein oder mehrere dichte Hauptkerne und ein oder mehrere Nebenkerne. Befruchtung durch anisogame Verschmelzung, oder durch Austausch von Kernsubstanzen ohne Verschmelzung der Zelleiber.)

4. Klasse: Ciliata (haben immer Zilien. Nahrungsaufnahme durch Osmose, oder Zytosome).
5. Klasse: Suctoria (haben Zilien nur in der Jugendform. Nahrungsaufnahme durch röhrenartige Organellen).

Man unterscheidet bei den Parasiten allgemein solche, welche am

[1]) Deutsche Medizinal-Zeitung, 1899, Nr. 69.

Wirt schmarotzen = Ektozoen und solche, welche im Wirt schmarotzen = Entozoen.

In bezug auf die Ernährungsweise teilt man die Parasiten ein in:

1. Symbioten — diese beziehen Vorteil von ihrem Wirt, nützen ihm aber auch durch spezielle Produkte ihrer Lebensweise.
2. Kommensalen, diese führen eine saprophytische Lebensweise, nähren sich von den Abfällen des Wirts und entziehen ihm nichts, und
3. echte Parasiten, diese entziehen ihrem Wirt lebende Substanz, oder fertige Nährsäfte.

Bei den Entozoen unterscheidet man: Organparasiten, Gewebs- und Zell- resp. Kernparasiten.

Die Entozoen weichen als Parasiten sehr von ihren freilebenden Verwandten ab. Sie haben eine große Akkommodationsfähigkeit, sie erwerben neue Eigentümlichkeiten und bilden Organe oder Fähigkeiten zurück, oder verlieren sie gänzlich. Bewegungsorgane, Sinnesorgane, Hülle, Apparate zur Nahrungsaufnahme bilden sich zurück. Haft- und Klammerorgane werden erworben. Die Vermehrung als Parasiten ist tausendfach größer, als bei den freilebenden Arten.

Im allgemeinen unterscheiden sich die Protozoen als Parasiten in bezug auf die Ernährung nicht viel von den freilebenden Arten, auch als Parasiten sind sie Feuchtigkeitsbewohner.

Bei der Rückbildung der Gewebs- und Zellparasiten gehen die Nahrungsvakuolen verloren. Die Parasiten nehmen die Stoffe vom Wirt ohne besondere, sichtbare Verrichtungen in sich auf.

Auch die kontraktile Vakuole schwindet infolge des osmotischen Druckes.

Nur in den Fortpflanzungsperioden stellt sich wieder eine Beweglichkeit ein (Pseudopodien, Geißeln).

Myxomyzeten, Kokzidien und Flagellaten, welche sonst im Freien nur in Zysten als Schutzhüllen sich vermehren, brauchen eine solche im Wirte nicht.

Die neuen Anpassungen sind charakterisiert durch das Auftreten von Hakenbildungen, Saugscheiben (Gregarinen und Flagellaten), Bohrformen und Spitzen, um das Eindringen zu erleichtern.

Die Fortpflanzung der freilebenden Protozoen ist von der der parasitären Arten nicht allzusehr verschieden.

Die Keime der Protozoen werden durch feste Schalen vor dem Austrocknen geschützt. Von dieser Eigenschaft her haben die Sporozoen ihren Namen.

Die Protozoen gehen mit dem Wirte zugrunde, wenn nicht Zeit genug war, um durch Bildung von Sporen oder Zysten Dauerzustände zu schaffen. Mit dem Zerfall der Wirtsleiche gelangen sie ins Freie.

Wie wir schon oben erwähnt haben unterscheidet man bei den Plasmodromen drei große Klassen: Rhizopoden, Mastigophora und Sporozoen.

Die Rhizopoden haben, wie wir schon erörtert haben, wurzelartige Fortsätze (Pseudopodien), die aber nur zeitweilig aus dem Protoplasma heraustreten und dann wieder zurückfließen. Sie dienen teils zur Bewegung, teils zur Aufnahme von Nahrung, die sie umfließen und in das Körperinnere führen.

Die neueren Forscher, Doflein, Feinberg u. a. teilen nun die Rhizopoden in fünf Ordnungen ein:

1. *Amoebina*. 2. Heliozoa. 3. Radiolaria. 4. Foraminifera. 5. *Myxomyzeten*.

Uns interessieren nun an dieser Stelle hauptsächlich die unter Nr. 1 und 5 angeführten Ordnungen — nämlich die *Amöben* und die *Myxomyzeten*.

Die *Amöben*[1]) haben keine konstante Form, sondern befinden sich in einer beständigen Formveränderung. Sie besitzen einen Plasmaleib mit einem oder mehreren Kernen. (Ein Kern ist stets vorhanden.)

Man unterscheidet bei der Amöbe eine *innere* Schicht, die reich an Körnchen und von flüssiger Beschaffenheit ist = *Entoplasma* und eine äußere, mehr durchsichtige und zähere Schicht = *Ektoplasma*.

Feinberg[2]) hält den *Kern* der Amöbe für den wichtigsten Bestandteil. Nach diesem Autor besteht der Kern der Amöbe aus einem größeren und kleineren Punkt und ist allseitig von einer inhaltlosen Zone umgeben. Der sichtbare Kernteil der Amöbe besteht aus *Chromatin*, ist also *kein Nukleolus* und auch kein Kunstprodukt.

Die Amöbe in *konserviertem Zustande* unterscheidet sich gerade durch das Fehlen des *Nukleolus* von der *Pflanzen-* und *Körperzelle*: denn bei diesen Zellen verhält sich die mit Methylenblau und Eosin gefärbte Nukleolarsubstanz in schärfstem Kontrast zu der Chromatinsubstanz. Nach *Feinberg* haben die Amöben auch eine direkte und indirekte Kernteilung.

Feinberg glaubt eine Körperzelle von der Amöbe hauptsächlich durch genaue Untersuchung des Kerns unterscheiden zu können; denn

1. besitzen die Amöben weder einen Nukleolus noch eine Nukleolarsubstanz;
2. haben die Amöben in ihrem Ruhezustande kein Kerngerüst, analog dem der Körper- und Pflanzenzelle;
3. haben die Amöben an Stelle dieses Gerüstes einen Chromatinkörper (Kernpunkt *Feinberg*);
4. ist dieser allseitig von dem Kernsaft in Gestalt einer breiten, sich *nicht färbenden Zone* umgeben.

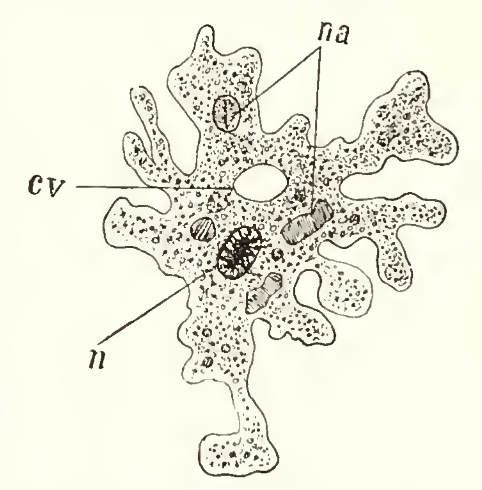


Fig. 24.
Aus Doflein: *Amoeba proteus*. Freies Tier. *n* Kern; *na* Nahrungsballen; *cv* kontraktile Vakuole.

Diese Zone, die wie ein klarer, heller Saum das Kernkörperchen umgibt, grenzt sich scharf von dem Inhalt der Amöbe selbst ab — ein Umstand, der bei der Zelle nie vorkommt.

Die Amöben sind stets nackt und dokumentieren ihre Zugehörigkeit zu den Protozoen durch die *kontraktile Vakuole*, die, wie wir schon erörtert haben, als ein Organ des Stoffwechsels anzusehen ist.

Die Fortbewegung geschieht entweder mit der ganzen Protoplasmamasse oder durch Pseudopodien.

Die Entwicklungsstadien der Amöbe sind noch nicht vollständig

[1]) *ἄμοιβος* = gestaltlos.
[2]) l. c. S. 590 und: Fortschritte der Medizin, Bd. 17. p. 121.

erforscht. Hans Zaubitzer[1]) glaubte beobachtet zu haben, daß eine Vermehrung der Amöben durch Teilung der Vakuolen und der Kerne stattfinde. Der ganze Vorgang dauert, nach Zaubitzer, etwa 3/4 Stunde und nicht, wie Behla[2]) angab, 1/4 Stunde. Zaubitzer will auch eine körperlich geschlechtliche Vereinigung zweier Tiere beobachtet haben, und zwar vor der Enzystierung. Nach drei Wochen springen die Zysten auf und entleeren einen Teil ihres Inhalts.

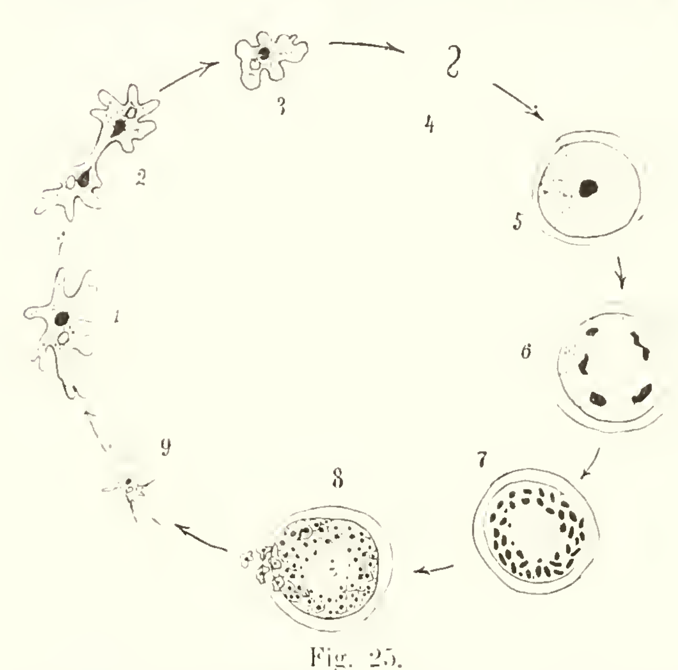


Fig. 25.
Aus Doflein: Entwicklungskreis einer einkernigen Amöbe. *1*) Amöbe, *2*) Teilung derselben, *3*) Tochteramöbe, *4*) mutmaßlicher Ort der Konjugation, *5*) Zyste, *6*—*7*), Kernvermehrung in der Zyste, *8*) Vermehrungszyste, aus der die jungen Amöben ausschlüpfen, *9*) junge Amöbe.

Die Amöben fressen alles (faulende Pflanzen und Fäulnisbakterien!), sie umfließen die Nahrung, ob eine Ernährung durch Osmose stattfindet, ist, nach Doflein, sehr fraglich.

Die Amoeba Blochmannii frißt z. B., nach Doflein, den Haematokokkus Bütschlii vollständig auf. Das Plasma und das Chlorophyll desselben wird im Leibe der Amöbe gelbrot. Bei der Dysenterie verdauen sie zahlreiche rote Blutkörperchen.

Die Amöben hausen in vielen Insekten, besonders bei den Schwaben (Blatta orientalis).

Was nun die Technik der Untersuchung auf Amöben betrifft, so verfährt Feinberg folgendermaßen:

Auf das Deckglas wird ein Tropfen Amöbenflüssigkeit und ein Tropfen Serum gebracht und mit Sublimatalkohol fixiert. Dann Auswaschung nach der Methode von Schaudinn[3]) mit Jodalkohol und Färbung mit einer sehr dünnen Hämatoxylinlösung (24 Stunden lang), dann Entfärbung.

Um die eingekapselten Amöben zu färben, bedient sich Feinberg folgender Methode:

Kleine Partikelchen mit der Amöbe werden in Alkohol absol. und Paraffin gebettet und geschnitten, dann mit Methylenblau und Eosin gefärbt. Die Zystenschalen erscheinen dann gelb bis gelbrot, der Inhalt blau.

Doflein bedient sich folgender Technik:

Die Amöben sind lebend leicht zu sehen in der Flüssigkeit, in der sie leben, oder in physiologischer Kochsalzlösung. Die Untersuchung muß bei einer Zimmertemperatur von 18—20° C stattfinden, auch dürfen die

[1]) Studien über eine dem Strohinfus entnommene Amöbe. I.-D. Marburg 1901. Mit 37 Literaturangaben über Amöben.

[2]) Die Amöben, insbesondere vom parasitären und kulturellen Standpunkt. Berlin 1898.

[3]) Vgl. Sitzungsberichte der Berliner Akad. der Wissensch., 1896, p. 951 ff.

Amöben nicht eintrocknen. Das Deckglas muß, wie es schon Pfeiffer getan hat (vgl. S. 578), mit Wachsfüßchen gestützt werden, damit die Amöben nicht zerdrückt werden.

Die Vakuolen und der Kern sind, nach Doflein, besser am gepreßten Tiere zu sehen (durch Abschmelzen der Wachsfüße!). Zerdrückt, zerfließt die Amöbe bald, und es ist dann nichts mehr zu sehen.

Ein Schnellpräparat aus Geweben stellt Doflein folgendermaßen her:

Er läßt einen Tropfen der Amöbenflüssigkeit auf dem Objektträger antrocknen, und läßt dann fünf Minuten lang Alkohol absol., der in Eosin gelöst ist, einwirken, dann Abwaschung mit 50%igem Alkohol und Einbettung in Xylol.

Die Parasiten erscheinen dann blutrot mit einem Kern, der in seinem Innern einen dunkler gefärbten Körper enthält.

Ein Dauerpräparat wird, nach Doflein, folgendermaßen hergestellt:

Es wird eine möglichst dünne Schicht auf dem Objektträger ausgebreitet und schnell mit einer Konservierungsflüssigkeit, von der Seite aufangend, übergossen, z. B. mit Pikrin-Essigsäure. Einwirkung dieser Flüssigkeit etwa 10 Minuten bis ½ Stunde. Dann Auswaschung mit 70%igem Alkohol bis zur Farblosigkeit, Nachfärbung mit Boraxkarmin, dann wieder Auswaschung, dann wird das Präparat nacheinander in 70%igen und 90%igen absoluten Alkohol gelegt, dann in eine Lösung von Alkohol und Xylol zu gleichen Teilen, dann in reines Xylol, dann in Kanadabalsam eingebettet, wobei das Deckglas wieder durch Wachsfüße gestützt werden muß.

Man darf, nach Doflein, die Amöbe nicht direkt von einer reinen Flüssigkeit in die andere bringen, es entstehen sonst leicht Schrumpfungen des Tieres, man muß allmählich konzentriertere Lösungen anwenden.

Zum Studium der Struktur der Amöbe muß man das Präparat in mit Wasser verdünntes Glyzerin legen.

Eine spezifische Färbung der Amöben (speziell der Haemamoeba leukaemiae magna) gibt M. Loewit[1]) an:

Loewit benutzte eine wässrige Thioninlösung zur Färbung und spülte dann das Präparat in wässriger Jodjodkalilösung ab (Jod = 1, Jodkali = 2, Aq. dest. 300). Die Parasiten erscheinen dann schilfgrün, die Produkte des Kernzerfalles blaurot.

Man hat auch versucht, die Amöben künstlich zu kultivieren, es war dies aber mit großen Schwierigkeiten verknüpft.

Den beiden italienischen Forschern Celli und Fiocca[2]) gelang die Kultur einer ganzen Reihe von Amöbenarten auf einem aus Fucus crispus (Isländisches Moos durch Kochen gallertig!) hergestellten, festen, agarähnlichen Nährboden. Aber wirkliche „Reinkulturen" erzielten diese Forscher nicht, ebensowenig wie Feinberg mit seinen Kulturmedien (Kochsalzlösung mit einer oder mehreren organischen Substanzen vermischt!).

Auch Doflein behauptet, daß „Reinkulturen" von Amöben keinem Forscher geglückt wären. Wie Beijerinck[3]) nachgewiesen hat, brauchen die Amöben lebende Bakterien resp. Hefen für ihre Ernährung; sie lassen

[1]) Die Leukämie als Protozoeninfektion. Wiesbaden 1900. 8°. 276 S. mit 10 Tafeln.

[2]) Vgl. Zentralbl. f. Bakteriol., 1896, p. 536.

[3]) Zentralbl. f. Bakteriol., 1896, p. 259.

sich also nur in Gesellschaft derartiger fremder Organismen zur Vermehrung bringen.

Unter solchen Bedingungen, d. h. durch Fütterung mit bestimmten Arten lebender Bakterien, erzielte z. B. Gorini[1]) Amöbenkulturen auf Kartoffelnährböden.

Zaubitzer[2]) gelang es nun in neuerer Zeit aus einem Strohinfus eine Amöbe, die nur mit einer Bazillenart vergesellschaftet war, zu kultivieren.

Die Untersuchung durch Abimpfung einer drei Wochen alten Kultur ergab lebende Amöben. Diese enthielten einen 5 μ großen Kern, der selten zentral lag und mit Eosin-Thionin färbbar war, ferner eine große Vakuole von kontraktiler Natur, die niemals Bakterien enthielt. (Im hängenden Tropfen gut zu beobachten!) Beim Wachstum bilden sich, nach Zaubitzer, mehr Vakuolen mit Bazilleninhalt (als Nährmaterial!). An diesen Kulturen konnte Zaubitzer auch seine Beobachtungen über die Vermehrung der Amöben anstellen (vgl. S. 594).

Zaubitzer benutzte einen festen Nährboden von folgender Zusammensetzung:

2—2,5% Somatose, 1% Nutrose und Agar (0,5—2,5 Albumose auf 100 g Wasser und 1,5—2,0 Agar). Auf solchem Nährboden gedeihen die Amöben gut, die Bakterien schlecht.

Zaubitzer will auch eine Agglutination der Amöben durch spezifisches Ziegenserum (Choleravibrionen!) beobachtet haben, ein Prozeß, der bei tierischen Parasiten bisher nicht nachgewiesen worden war.

Es gibt nun unter den Amöben ungefährliche und gefährliche Parasitenarten. Die Pathogenität der Amöben ist zuerst im Jahre 1859 von Lambl[3]) nachgewiesen worden. Es ist hier aber nicht unsere Aufgabe, alle die Krankheiten zu erwähnen, bei denen Amöben als Krankheitserreger angeschuldigt werden[4]): die Amöben leben nur in alkalischen Flüssigkeiten, kommen im Darm und allen möglichen Abszessen vor.

Sie wirken aber, nach Doflein, nur dann schädlich, wenn sie sich in, oder neben die Zellen einbohren. Vielleicht wirken, nach Doflein, auch ihre Stoffwechselprodukte giftig.

Die Amöben beherbergen in ihrem Innern oft selbst Bakterien.

Nach Doflein sind die Amöben bei ihrem Eindringen in das Gewebe nur Transportmittel für pathogene Bakterien, eine Rolle, die, wie wir gesehen haben, Pfeiffer den Sporidien zuschrieb (vgl. S. 579). Die Amöben allein sind, nach Doflein, nicht imstande, die Krankheiten, z. B. die Ruhr, hervorzurufen*).

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol., 1896, p. 785. Vgl. auch Schradinger: ibidem, p. 541; Schubert: Hygien. Rundschau, 1897, p. 72; Frosch: Zentralbl. f. Bakteriol., 1897, p. 926; Neißer: Zeitschr. f. Hygiene, 1896, p. 479.

[2]) l. c. S. 591.

[3]) Aus dem Franz Josef Kinderspital in Prag, Teil I, p. 362. (Vgl. auch Janowski: Zentralbl. f. Bakteriol., 1897.)

[4]) Vgl. den Artikel „Helminthen" von Peiper in Enzyklop. Jahrb. N. F., I, 1903 und besonders: W. Kruse in Flügge's Handbuch: „Die Mikroorganismen." Leipzig 1896. Ferner: A. Schuberg: Die parasitischen Amöben des menschlichen Darms (Zentralbl. f. Bakteriol. 1893, Nr. 18—22), u. a.

*) Auch der Otto Schmidt'sche Parasit gehört, nach den Angaben dieses Forschers, zu den Amöben (vgl. Bd. II, S. 34; Bd. III$_2$, S. 520). Amöben konnte auch Alexander Tietze (Mitteilungen a. d. Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 11, H. III) in einem Falle von Lymphom der Parotis bei einem Kinde feststellen. Nach Tietze beruht diese Erkrankung zweifellos auf der Einwanderung dieser Amöben durch den Ductus Stenonianus von der Mundhöhle her.

Die zweite Ordnung der Rhizopoden (vgl. S. 593), die Heliozoen, besitzen mehr kugelige Form und strahlige, fadenförmige Pseudopodien.

Die dritte Ordnung, die Radiolarien, haben eine Zentralkapsel und mannigfache Verästelungen des Skeletts.

Die vierte Ordnung bilden die Foraminiferen. Diese zeichnen sich durch mehrkammerige Schalen mit Löchern aus, durch welche die Ausstülpungen des Protoplasmas erfolgen. Auch diese Organismen besitzen, ebenso wie die Amöben, keinen Nukleolus oder Nukleolarsubstanz.

Uns interessiert an dieser Stelle hauptsächlich die fünfte Ordnung, nämlich die

Myzetozoen oder Myxomyzeten.

Diese Gruppe hat, nach Doflein, eine ausgesprochene Übereinstimmung mit manchen pflanzlichen Organismen. Es ist bei diesen Organismen das Grenzgebiet zwischen Pflanzen und Tier oft nicht zu trennen. Die höchst entwickelten Formen haben am meisten pflanzlichen Charakter.

Die jungen Myxomyzeten gleichen, nach Doflein, nackten Amöben, nur daß sie einen sehr dichten Kern besitzen, der bei den Amöben weniger dicht ist.

Die Myxomyzeten haben ebenfalls eine kontraktile Vakuole, strecken Pseudopodien aus und leben von faulenden, organischen Substanzen.

Alle bekannten, parasitischen Formen suchen nur Pflanzen als Wirte auf!

Die Fortpflanzung bei den höheren Formen zeigt, nach Doflein, eine Plastogamie, d. h. eine Vereinigung zahlreicher Einzelindividuen zu einem Plasmodium! Nähere Einzelheiten über die Art der Fortpflanzung sind zurzeit noch nicht bekannt.

Die einfache Amöbe vermehrt sich in der Regel durch Teilung, wobei der Kern sich ebenfalls teilt (vgl. S. 594). Die Tochtertiere gleichen der Mutter und teilen sich wieder. Zwischen den Teilungen können durch ungünstige Lebensbedingungen Enzystierungen vorkommen, oder es kann auch ein geißeltragendes Stadium eintreten. (Die Myxamöbe zieht die Pseudopodien ein, wird zu einem ellipsoiden Körper und bildet am Vorderende eine lebhaft schlagende Geißel. Sie wird zum Myxoflagellaten).

Bei den Myxomyzeten unterscheidet Doflein zwei Unterordnungen: 1. Protomyxidea, 2. Myzetozoidea.

Bei den Protomyxideen enzystiert sich eine Amöbe und bildet eine Vermehrungszyste. Aus dieser geht eine beschränkte Zahl von Sprößlingen hervor, welche entweder als Myxamöben oder als Myxoflagellaten ausschwärmen, um sich dann erst in Amöben zu verwandeln.

Darauf beginnen sie den beschriebenen Kreislauf von neuem.

Bei den niederen Formen vereinigen sich, nach Doflein, einige wenige Amöben zu einem Plasmodium, bei den höheren Formen findet dies regelmäßig dort statt, wo der Entwicklungskreis sich zum engeren Kreis der Protomyxideen schließt.

Viele Myxamöben von verschiedener Abstammung vereinigen sich, nach Doflein, zu Nestern, verschmelzen teilweise miteinander, mit Ausnahme des Kerns, und bilden Pseudoplasmodiden und Labyrinthuliden. Die Amöben können sich enzystieren, wobei ebensoviele Zysten entstehen, als Amöben in das Scheinplasmodium eintreten.

Aus diesen Einzelzystchen gehen wieder Myxamöben hervor. Die weitere Entwicklung für diese Abteilung ist, nach Doflein, unbekannt.

Die Entwicklung der Myxomyzeten findet nach folgendem Typus statt: Zu bestimmten Zeiten erhebt sich das Plasmodium möglichst hoch über die Unterlage, rundet sich und scheidet eine kugelige, gestielte Zyste um sich ab, welche aus Zellulose besteht. In dieser Zyste bilden sich soviel Einzelkugeln als Kerne vorhanden sind (d. h. als Amöben ursprünglich in den Verband eintraten). Diese scheiden in die Zwischenräume zwischen sich verzweigte Zellulosefasern aus, und bilden schließlich jede ein Einzelzystchen. Die Gesamtheit der Zellulosefasern das sog. Kapillitium sprengt bei eintretender Trockenheit die Zellulosemembran der Hauptzyste und setzt die Einzelzysten in Freiheit. Diese können durch den Wind zerstreut werden, quellen unter dem Einfluß der Feuchtigkeit auf und geben Myxoflagellaten die Freiheit, welche sofort wieder den nunmehr geschlossenen, ganzen Kreislauf beginnen.

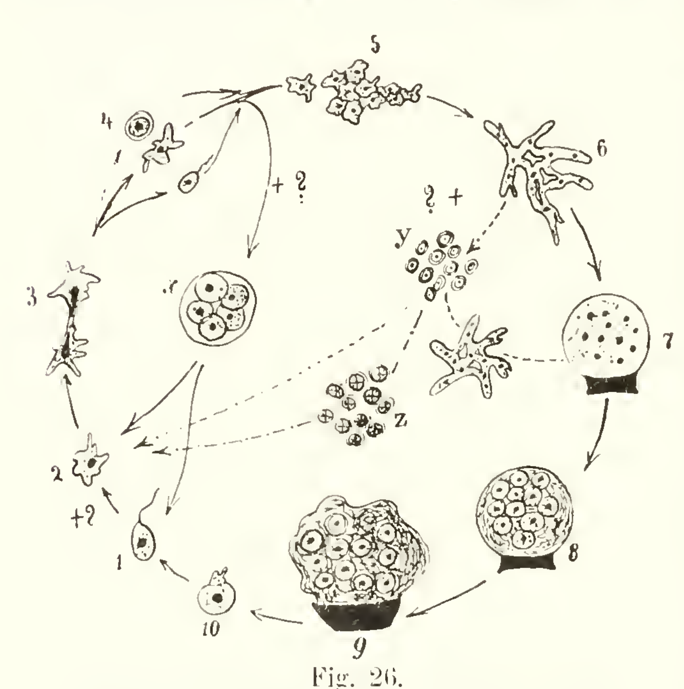


Fig. 26.
Schema der Entwicklung von Myxomyzeten. Aus Doflein.

Bei einzelnen Gattungen kann, nach Doflein, der plasmatische Inhalt der Einzelzystchen sich noch in 2—8 Teilstücke sondern und sich auf verschiedene Weise vermehren.

Die höheren Myzetozoen sind, nach Doflein, ausschließlich Fäulnisbewohner, die niederen zum Teil Zellräuber. Sie bohren z. B. die Algen entweder von außen an und saugen sie aus, oder sie dringen in dieselben ein und fressen die Zelle leer.

Solche Zellräuber und echte Parasiten sind bei der ersten Unterordnung der Myxomyzeten — bei den Protomyxidea —

1. die Azoosporidae (Zopf-Delage)[1] (Formen mit amöboiden Produkten der Vermehrungszysten).
2. die Zoosporidae (Zopf-Delage) (Formen mit geißeltragenden Produkten der Vermehrungszysten).

Eine Gattung dieser Unterart ist nun die Plasmadiophora (Woronin)[2], deren Beziehungen zur Krebsätiologie uns noch späterhin beschäftigen wird.

Die zweite Klasse der Plasmodromen, die Mastigophora, (vgl. S. 591) umfaßt eine Menge Organismen, die durch eine, oder mehrere Geißeln ausgezeichnet sind, sonst aber sich sehr verschieden verhalten; ihre Ernährungsweise ist teils pflanzlicher, teils tierischer Art.

[1]) Zopf: Die Pilztiere oder Schleimpilze. (Encyklopädie der Naturwissensch. Breslau 1885.) Vgl. auch: Strasburger: Botanisches Practicum. Jena (G. Fischer) 1884; Dettmer: Pflanzenphysiol. Practicum, ibidem.

[2]) Jahrbuch f. wissenschaftl. Botanik, 1877/78; vgl. auch Nawaschin: Flora, 1899, S. 548.

Die Geißeln fehlen nur bei der Enzystierung.

Feinberg unterscheidet bei den Mastigophoren:

1. Flagellaten, 2. Choanoflagellaten, 3. Zystoflagellaten, 4. Dinoflagellaten.

Die Mastigophoren haben einen Zellkern und eine kontraktile Vakuole.

Der Kern besteht, nach Feinberg,

1. aus einem chromatinhaltigen Kernkörper (Kernpunkt),
2. aus einem diesen chromatinhaltigen Kernkörper umgebenden Kernsaft, der seinerseits durch eine Membran von dem Protoplasma getrennt ist.

Die Mastigophoren haben ebenfalls weder einen Nukleolus noch eine Nuklearsubstanz. Die Mastigophoren haben für uns, soweit sie die Krebsätiologie betreffen, weiter kein Interesse. Sie schmarotzen fast im ganzen Tierreich.

In pathologischer Beziehung ist nur die Gattung Trypanosoma (Herpetosoma) wichtig, da dieser Parasit in Afrika durch die Tsetsefliege das Vieh verseucht und die sog. Nagana oder Tsetsefliegenseuche hervorruft.

Die Trypanosoma Evansi erzeugt bei Pferden, Elefanten usw. die sog. Sarrakrankheit.

Die Trichomonas vaginalis findet sich fast in der Hälfte aller Vaginae, aber nur in saurem Sekret; bei Katarrhen[1]), in alkoholischen Wässern, ebenso in kaltem Wasser unter 15° C, sterben sie bald ab.

Die Trichomonas hominis ist, nach Doflein, ein harmloser Kommensale im Darm des Menschen, besonders bei Diarrhöen und im alkalischen Darminhalt.

Die dritte Klasse der Plasmodromen, die Sporozoen, ist für uns die wichtigste.

Seit den Arbeiten Pfeiffer's, Bütschli's u. a. (vgl. S. 577) sind unsere Kenntnisse von den Sporozoen bedeutend erweitert worden.

Die Sporozoen haben von jeher das Interesse aller Forscher, besonders auch der Krebsforscher erregt, und sie sind, wie wir sehen werden, in mannigfache Beziehungen zur Krebsätiologie gebracht worden.

Wir wissen heute, daß die Sporozoen solche Protozoen sind, welche sich durch zahlreiche, bewegliche Sporen, die in einer festen Schale eingehüllt sind, vermehren.

Diese Schale besteht nach Fabre-Domergue[2]) aus Chitin, und ist Reagentien gegenüber sehr widerstandsfähig; auch Säuren sind nicht imstande, diese Chitinschalen aufzulösen.

Die Sporozoen bestehen, nach Fabre-Domergue, aus einem amöbenartigen Plasma und einem Kern, ohne Kernmembran (Feinberg) und ohne Nukleolus und Kerngerüst. Die Sporozoen haben deshalb, nach Feinberg, mehr Ähnlichkeit mit einer Eizelle.

Oft haben die Sporozoen auch Geißeln und sind mit einer kontraktilen Membran umgeben, oft auch wird eine zystische Membran erst sezerniert.

Die Sporozoen sind sämtlich Parasiten und ernähren sich durch osmotische Aufnahme flüssiger Nahrung.

Die charakteristische Chitinschale dient zum Schutz für die Sporen, weil die Sporozoen oft von einem Wirt zum anderen durch das Wasser oder durch die Luft getragen werden und ohne Schutz absterben würden.

[1]) Vgl. Haußmann: Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane, 1870 und Künstler: Journ. de micrographie. Paris 1884. p. 317.

[2]) l. c. S. 373.

Nur wenn sie in demselben Tiere bleiben, wenn sie z. B. durch den Stich eines blutsaugenden Insektes übertragen werden, brauchen sie, nach Doflein, keine Hülle.

Die Fortpflanzung der Sporozoen geschieht, nach Doflein, auf zweifache Art:

1. Die propagative Art der Vermehrung findet statt, wenn sie den Wirt, in dem sie entstanden sind, verlassen;
2. findet die Fortpflanzung in demselben Wirt statt, dann nennt man diese Art, nach Doflein, die multiplikative Fortpflanzung oder Generationswechsel.

Ist in dem letzteren Falle die Fortpflanzung eine sehr starke, dann wird der relativ harmlose Schmarotzer zu einem gefährlichen Krankheitserreger!

Während nun fast alle Forscher darin einig sind, daß die Sporozoen eine wohl charakterisierte Klasse der Protozoen seien, hält Behla[1]) die Sporozoen nicht für Organismen sui generis, sondern als dem Körper angepaßte, parasitische Zustände von Phykomyzeten, namentlich der auf Pflanzen und Blättern vegetierenden Gruppe der Chytridiazeen[2]), von denen man, nach Behla's Angaben, 120 Arten kennt.

Wie wir gesehen haben, hatten Bütschli, Pfeiffer u. a. (vgl. S. 581) die Sporozoen eingeteilt in Gregarinida, Myxosporidia und Sarkosporidia.

Fabre Domergue[3]) unterschied sechs Familien bei den Sporozoen: Gregarinen, Kokzidien (eiförmige Psorospermien), Myxosporidien, Sarkosporidien, Mikrosporidien und Hämatozoen (im Blute der Sumpftiere und in den roten Blutkörperchen vieler Vertebraten).

Die neueren Forscher (Doflein, Schaudinn u. a.) teilen die Sporozoen zunächst in zwei Unterklassen ein:

a) Telosporidia, b) Neosporidia, charakterisiert durch die propagative Fortpflanzungsperiode und durch die Zahl und Form der Sporen.

Bei den sporenlosen Formen ist, nach Doflein, auch die Erscheinungsweise der multiplikativen Fortpflanzung sehr charakteristisch.

Bei den Telosporidien ist nun von Doflein u. a. folgender Entwicklungsgang beobachtet worden:

Ein Keimling (Sporozoit) dringt in eine Zelle des infizierten Wirtes ein, wächst und wird entweder direkt ein Geschlechtsindividuum, oder erst, nachdem eine ungeschlechtliche Vermehrung stattgefunden hat.

Die Befruchtung ist entweder isogamisch (durch gänzlich gleich geartete Gameten), oder anisogamisch (durch verschieden geartete Gameten, analog dem Ei und dem Spermatozoon).

Das Ergebnis dieser Befruchtung ist eine einkernige Zelle, welche sich mit einer Zystenwand umgibt. Der Kern teilt sich wiederholt. Um jeden Teil sondert sich Plasma ab, aus welchem durch Ausscheidung einer Hülle eine Spore entsteht, aus der dann wieder eine bestimmte Zahl von Keimlingen (Sporozoiten) sich bildet.

Es kann aber auch die ganze Masse in zahlreiche Keimlinge zerfallen, dann findet allerdings vorher keine Hüllenbildung statt.

Ein Teil des Plasmas bleibt stets als Restkörper zurück.

In ähnlicher Weise hatte schon Pfeiffer (vgl. S. 581) den Kreislauf

[1]) Die Carcinomliteratur. Berlin 1901.
[2]) Wir kommen späterhin noch auf diesen Parasiten zurück.
[3]) l. c. S. 373.

der Sporozoen beschrieben, nur der direkte Zerfall in eine Menge Keimlinge war Pfeiffer noch nicht bekannt gewesen.

Die Telosporidia zerfallen nun, nach Doflein, in folgende Ordnungen:

I. Coccidiomorpha
(Befruchtung anisogam, dauernd intrazellulär vegetierend).

II. Gregarinida
(Befruchtung isogam; leben nur anfangs intrazellulär, die erwachsenen Tiere extrazellulär).

1. Unterordnung Coccidia
(Sporozoiten in Sporen eingehüllt, dauernd intrazellulär vegetierend, Kopula unbeweglich).

2. Unterordnung Hämosporidia
(Sporozoiten stets frei, Kopula als Ookinet beweglich und in neue Zellen einwandernd).

Die Hämosporidien sind direkt an den Blutparasitismus angepaßte Kokzidien (Sporogenie findet in einem Insekt statt). Sie haben amöboide Bewegungen und sind charakteristisch durch das schwarze Blutpigment.

Bekannt ist die Gattung Plasmodium. Doch interessieren uns an dieser Stelle die Hämosporidien nicht weiter, weil sie kaum in Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht worden sind.

Wohl aber hat die 1. Unterordnung Coccidia für uns das größte Interesse.

Wie wir gesehen haben, sind die Kokzidien den Forschern schon seit längerer Zeit bekannt gewesen. Bei Besprechung der Molluskumkörperchen haben wir schon darauf hingewiesen, daß Virchow die Molluskumkörperchen mit Psorospermien, speziell mit Kokzidien identifizierte (vgl. S. 563). Auch Neißer war der Ansicht, daß die Molluskumkörperchen „Kokzidien" wären (vgl. S. 562).

Psorospermien, Kokzidien, Molluskumkörperchen waren früher Bezeichnungen für ein und denselben Parasiten*).

Nach v. Wasielewski[1]) sind nun echte Kokzidien zuerst von Hake[2]) gesehen und beschrieben worden, und zwar in der Kaninchenleber. Hake hielt die Gebilde aber für Degenerationsprodukte resp. für Helmintheneier.

Dann entdeckte Hermann Nasse[3]) gleichfalls in den Gallengängen der Kaninchenleber Kokzidien, die er als eiförmige Zellen beschrieb. Auch Remak[4]) und Johannes Müller[5]) beobachteten Kokzidien

*) Die Psorospermien sind zuerst von Johannes Müller (Müller's Arch. 1841, S. 477) entdeckt worden bei einem jungen Hecht als kleine, runde Zysten im Zellgewebe der Augenmuskeln, in der Substanz der Sklerotika und zwischen dieser und der Chorioidea. Der Inhalt der Zysten war eine weißliche Materie, die mikroskopisch aus eigentümlichen Elementen — den Psorospermien — bestand. Müller fand diese Parasiten dann auch bei anderen Fischen als Krankheitserreger einer Hauterkrankung. Franz Leydig (Müller's Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1851, S. 221) hat dann weitere Forschungen über den Entwicklungsgang der Psorospermien angestellt (vgl. auch S. 563 u. 565).

[1]) l. c. S. 590.

[2]) On carcinoma of the hepatic ducs. London 1839.

[3]) Über die eiförmigen Zellen der tuberkelähnlichen Ablagerungen in den Gallengängen der Kaninchenleber: Müller's Archiv, 1843, S. 209.

[4]) Diagnostische und pathogenetische Untersuchungen. Berlin 1845.

[5]) Über Psorospermien und Gregarinen: Müller's Arch. f. Anat. u. Physiol., 1841, p. 477.

in der Kaninchenleber und haben sie als Psorospermien resp. Gregarinen bezeichnet.

Virchow[1]) beschrieb Psorospermienbefunde im Darm eines mit Trichinen gefütterten Hundes als relativ kleine, regelmäßig zu zweien aneinandergesetzte mit starker, doppelt konturierter Membran versehene Körper. Dieselben Gebilde fand Virchow auch in den Gallenwegen und in den Nieren der Fledermaus.

Die Bezeichnung „Kokzidien" rührt von Leuckart[2]) her (1879).

Systematisch untersucht wurden dann die Kokzidien zuerst von Aimé Schneider[3]) (1881), dem wir auch, wie wir schon an einer früheren Stelle erwähnt haben (vgl. S. 578), unsere Kenntnisse über die Entwicklung der Gregarinen zu verdanken haben.

Nach Schneider ist der erste Entwicklungsgang einer Kokzidie sehr wenig charakteristisch. Man sieht nur ovale Kugeln, deren Größe von der Wirtszelle abhängig ist; dann bildet sich um diese Kugeln eine Schutzhülle, und erst dann, wenn sich der Inhalt dieser Dauerzysten weiter differenziert, entstehen eigenartig geformte Körperchen, deren Form, Zahl und Inhalt bei den einzelnen Kokzidien so beständig ist, daß sie als Unterscheidungsmerkmale dienen können.

Diese Körperchen (Sichelkeime oder auch Sporozoiten genannt), werden von dem neuen Wirt durch die Nahrung aufgenommen und infizieren weiter.

Die Sporozoiten haben, nach Schneider, eine länglich gestreckte Form mit zugespitzten Enden, ein feingekörntes Protoplasma und einen Kern. Die Sporozoiten bewegen sich (Bewegung und Streckung!).

Die Keime dringen in die Epithelzelle ein, runden sich hier ab und wachsen zu runden oder ovalen Protoplasmakörpern heran!

Dann erfolgt das Vermehrungsstadium:

Der Kern teilt sich, die Kernteile wandern an die Peripherie des Protoplasmaleibes und schnüren den Protoplasmaleib in eine verschieden große Zahl kernhaltiger Protoplasmateile ab.

Strecken sich diese Teile und werden sie den Sporozoiten ähnlich, dann haben wir die einsporige Monosporidae oder Eimeria vor uns (vgl. S. 578). Nehmen diese Teile Kugelform an, dann heißen sie Sporoblasten. Durch Abscheidung einer festen Hülle verwandeln sich letztere in Sporen.

Innerhalb der Sporenhülle entsteht, entweder aus dem ganzen Plasmainhalt ein Sporozoit, oder, nach Teilung von Kern und Plasma, eine meist beschränkte Anzahl solcher Keime[4]).

Wie wir schon erwähnt haben (vgl. S. 578), haben wir Schneider auch die Differenzierung einzelner Kokzidienarten (z. B. der Eimeria von der Klossia) zu verdanken.

Die Zahl der Sporen ist, nach Schneider, bei ein und derselben Gattung ziemlich konstant.

Schneider trennte nun die Kokzidien in solche, welche zahlreiche Sporen bilden als Polysporidae von den Oligosporidae mit höchstens vier Sporen. Demnach unterscheidet Schneider drei Familien:

1. Monosporidiae; 2. Oligosporidiae; 3. Polysporidiae.

[1]) Virchow's Archiv (1860), Bd. 18, S. 342 und 527 und Bd. 32, S. 356.
[2]) Die Parasiten des Menschen, 1879—1886 (Leipzig und Heidelberg).
[3]) Sur les Psorospermies oviformes ou Coccidies, espèces nouvelles ou peu connues; Arch. Zool. expér. et génér. Paris, T. IX, p. 387.
[4]) Vgl. auch: v. Wasielewski l. c. S. 590.

Weitere Kenntnisse über die Art der Fortpflanzung der Kokzidie verdanken wir R. Pfeiffer[1]).

In der Kaninchenleber fand Pfeiffer die Kokzidien fast in Reinkultur, als gelbweiße Herde; ähnlich tuberkulösen Auflagerungen, sitzen sie in den größeren Gallengängen und im Darm, besonders in der Mukosa des oberen Abschnittes des Dünndarms. Pfeiffer untersuchte die Kokzidien frisch im hängenden Tropfen auf einem heizbaren Objekttisch und färbte das Präparat mit wässriger Safraninlösung.

Die Parasiten bleiben ungefärbt, die Epithelien färben sich rosa. Die Parasiten färben sich nur dann, wenn sie absterben.

Auch eine Konservierungsmethode des Parasiten gibt Pfeiffer an: Das abgeschabte, feuchte Präparat wird zuerst ½ Stunde lang in 1%ige Überosmiumsäure gelegt, dann mit Wasser abgewaschen und in Alkohol absol. gehärtet. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin. Aufhellung in Glyzerin. (Das Deckglas darf nie lufttrocken werden.) Die Kokzidien zählte R. Pfeiffer, ebenso wie L. Pfeiffer (vgl. S. 578), noch zu den Gregarinen.

R. Pfeiffer beobachtete nun im hängenden Tropfen folgenden Entwicklungsgang einer Kokzidie:

Zuerst erscheinen Protoplasmaklümpchen von der Größe einer Blutscheibe als runde, stark lichtbrechende Körperchen mit grünlichem Glanz, ohne Eigenbewegung, und oft etwa 4—5 in einer Epithelzelle liegend (Schneider's runde Kugeln!).

Das Protoplasma wird dann körnig, nimmt eine ovale Form an, die Zelle wird blasig aufgetrieben und der Kern der Zelle verdrängt. Darauf entsteht eine Zystenbildung; die großen, doppelt konturierten Zysten werden zuerst noch von der degenerierten Zellwand umschlossen. Das Protoplasma kontrahiert sich, wird maulbeerförmig, der Inhalt der Zyste zerfällt dann in Kugeln. Um jede Kugel bildet sich eine feste Membran, die am Endpunkte ein Stieda'sches Knöpfchen trägt. Der Inhalt der Kugel zerfällt in sichelförmige Keime mit einem keulenförmigen Kopfteil und einem fein granulierten Schwanz. Die ganze Dauer dieser Entwicklung beträgt, nach R. Pfeiffer, etwa 4—5 Tage.

Bisher kannte man nur diese exogene Art der Fortpflanzung der Kokzidie. R. Pfeiffer entdeckte aber auch eine endogene Art der Fortpflanzung, wobei der Parasit direkt in Sichelkeime zerfällt, welche ihrerseits wieder zahlreiche Wirtszellen infizieren. Dadurch entstehen in kurzer Zeit Milliarden von Kokzidien, wodurch auch die große Zerstörung der befallenen Organe zu erklären ist. Die exogenen Sporen sind, nach R. Pfeiffer, Aerobien und brauchen viel O; die endogenen Sporen sind labile und leichter zerstörbare Gebilde und brauchen nur wenig O.

Mit der Nahrung gelangen, nach R. Pfeiffer, die exogenen Keime in den Magen, die Hülle wird gelöst, und die jungen Parasiten werden frei.

Die Untersuchungen L. Pfeiffer's, Schneider's und R. Pfeiffer's bildeten das Fundament, auf dem alle Krebsforscher, die der parasitären Theorie huldigten, ihre Theorien aufbauten.

Einer der eifrigsten Verfechter der parasitären Theorie des Krebses war unter den französischen Forschern J. F. Bosc[2]).

[1]) Die Coccidienkrankheit der Kaninchen. Berlin 1892. (Nur ein Heft erschienen!)
[2]) l. c. S. 532. (Wir kommen noch späterhin auf die Krebstheorie dieses Forschers zurück.)

Dieser Autor, der die Gruppe der Sporozoen in Myxosporidien und Kokzidien einteilte, und als Unterabteilung der Kokzidien die Gymnosporen ansah, während er die Kokzidien selbst, ähnlich wie L. Pfeiffer (vgl. S. 578), als Gregarinen bezeichnete, die auf einer Entwicklungsstufe stehen geblieben wären, schied die Kokzidien, auf Grund der Schneider'schen Untersuchungen, in solche mit vielen, und solche mit wenigen Sporen.

Den Entwicklungsgang einer Kokzidie schildert Bose nun folgendermaßen:

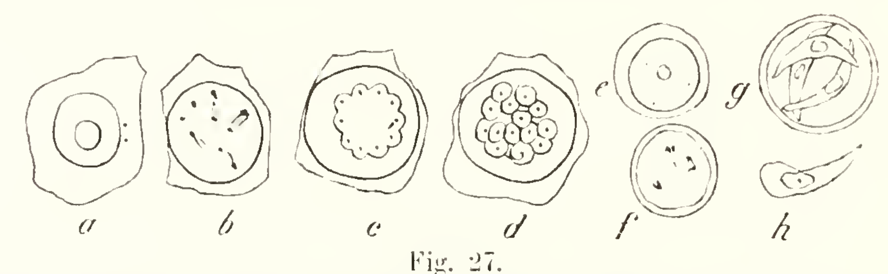


Fig. 27.

Aus Bose: Entwicklungsstadium der Kokzidien: Sporenzyklus Schema. *a* Zellform mit zwei Zentrosoma, *b c* Kernteilung, *d* Kernteilungen, umgeben von Protoplasma, welches die Sporoblasten bildet, *e f g* Sporen, *h* Sporozoit.

Zunächst findet eine indirekte Kernteilung statt (*a b*), dann tritt eine Verdichtung des Protoplasmas rings um die an der Peripherie befindlichen Kerne auf (*c*), dann Bildung von Sporoblasten in einer zentralen Masse (*d*). Jeder Sporoblast bildet eine Spore mit doppelter Wand (*e*), dessen Kern sich in mannigfache Fragmente teilt (*f*), welche die Sprorozoiten, oder stark wachsende, kernhaltige Körper bilden (*g h*). Nach Bose nun ist die Kokzidie mit vier Sporen das Kokzidium par excellence!

Als Repräsentanten dieses Kokzidiums sieht Bose an: 1. Das Coccidium oviforme du lapin, 2. das Coccidium Salamandrae.

Bei den Kokzidien der Kaninchenleber fand Bose auch, daß die in den Zellen liegenden Parasiten von einer unfärbbaren, lichtbrechenden, hyalinen Zone umgeben waren!

Die Forschungen über die Biologie der Kokzidie ruhten indes nicht. Weitere Aufklärung über den Werdegang der Kokzidie erhielten wir durch die experimentellen Untersuchungen von P. L. Simond[1]).

Durch Verfütterung der reifen Sporen von Kaninchenkokzidien sah Simond direkt eine Sichelkeimbildung auftreten, auch fand dieser Forscher eine neue Zystenform mit Keimen von Peitschenform und großem Reichtum an Chromatin, weshalb er diese auch als Chromatozoiten bezeichnete.

Die Kokzidien sind, wie schon L. Pfeiffer nachgewiesen hat (vgl. S. 579), vorwiegend Epithelschmarotzer, der Keim wächst in der Zelle und tötet diese ab! Die Gestalt der Kokzidie ist eine regelmäßige, und zwar kuglig oder oval. Die Kokzidie hat keine Bewegungsorgane; es besteht auch keine Differenzierung zwischen Ekto- und Entoplasma. Bewegungs- und Schutzvorrichtungen sind für die Kokzidie nicht nötig, da ihr Wachstum in der Zelle vor sich geht.

Das Plasma der Kokzidie ist fein granuliert und von alveolärer Anordnung. Der Kern liegt ungefähr in der Mitte des Körpers, ist bläschen-

[1]) L'Évolution des Sporozoaires du genre Coccidium (Annales Inst. Pasteur, 1897, T. V., p. 545).

förmig und hat einen stark färbbaren Nukleolus (Karyosoma Schaudinn). Die Kokzidie besitzt, nach Doflein, keine kontraktile Vakuole.

So viel wußte man bis zu dieser Zeit von der Morphologie der Kokzidie.

Bisher kannte man nur eine ungeschlechtliche Fortpflanzung der Kokzidie. Durch die Untersuchungen von Schaudinn und Siedlecki[1]) wurde aber festgestellt, daß es auch eine geschlechtliche Vermehrung der Kokzidien gibt.

Die bisherigen Untersuchungen hatten also ergeben, daß die Fortpflanzung der Kokzidie in Form eines Generationswechsels zwischen einer geschlechtlichen und ungeschlechtlichen stattfindet.

Schon L. Pfeiffer hatte in großen Umrissen den Entwicklungsgang der Sporozoen beobachtet und beschrieben.

Eine eingehendere Kenntnis dieses Vorganges verdanken wir dann hauptsächlich den Untersuchungen Schaudinn's. Dieser Autor konnte den Entwicklungsgang, besonders am Coccidium Schubergii, genau verfolgen.

Diese Kokzidie findet sich hauptsächlich im Darm von Lithobius forficatus (Tausendfüßler)[2]).

Eine Stunde nach Fütterung mit reifen Sporen treten im Darme freie Sichelkeime — Sporozoiten — auf, mit einer scharfen, vorderen Spitze, mit der der Sporozoit die Epithelwand eindrückt und sich hineinbohrt. Nach etwa 5—10 Minuten sitzt der Keim in der Zelle. Innerhalb 24 Stunden wandelt sich dann der Keim in einen Schizonten um, indem das Plasma eine kugelförmige Gestalt mit deutlich alveolärem Bau annimmt, deren Kern nach kurzem Wachstum einen Binnenkörper — das sog. Karyosom — einschließt.

Kurz darauf teilt sich der Kern des Kokzidiums, und zwar durch Zweiteilung, die durch Vermehrung und Verdichtung des Chromatins vorbereitet wird.

Das Kokzidium tritt in ein vielkerniges Stadium ein, die Kerne werden zahlreicher und kleiner und rücken an die Zelloberfläche. Um jeden Kern sammelt sich ein durchsichtiges Protoplasma an, welches die Kerne von hellen Höfen umgeben erscheinen läßt. Die Gebilde ordnen sich rosettenförmig um den zentralen Teil an.

Die durch Teilung des Schizonten entstehenden Keime bezeichnet man, nach Simond, als Merozoiten. Diese sind gedrungener als die Sporozoiten, haben mehr Keulenform und stets ein Karyosom, was bei den Sporozoiten anfangs nicht vorhanden ist (v. Wasielewski).

Die Merozoiten sind lebhaft beweglich und wandern aus der Wirtszelle aus, um neue Zellen zu infizieren.

Die Merozoiten können sich in verschiedenen Wachstumsstadien teilen, die Sporozoiten erst dann, wenn sie ihre Durchschnittsgröße erreicht haben.

Dies ist die ungeschlechtliche Vermehrung der Kokzidie, auch „Schizogenie" genannt, die regelmäßig nur in den ersten Tagen der Infektion stattfindet. Die Schizogenie dient der Autoinfektion im

[1]) Beiträge zur Kenntnis der Coccidien: Verhandl. der Deutschen zoolog. Gesellschaft, 1897.

[2]) In den Darm von Lithobius gelangt die Kokzidie auf folgendem Wege: Lithobius frißt die Arthropoden, welche den Kot mit den Zysten von Lithobius gefressen haben. Im Darm der Arthropoden werden die Zysten nicht gelöst, sondern erst wieder bei Lithobius. So entsteht also eine Reinfektion! Vgl. auch Doflein (l. c. S. 590) und v. Wasielewski (l. c. S. 590).

Wirtstier — also der multiplikativen Fortpflanzung (Doflein). Dieser Vorgang der Schizogenie wiederholt sich nun einige Male, bis das Individuum geschwächt ist — was in der Regel nach 4—5 Tagen einzutreten pflegt, dann muß sich der Parasit verjüngen, wenn die Art erhalten bleiben soll.

Dies geschieht durch die Befruchtung, und zwar durch ein männliches und weibliches Element. Die Teilprodukte wachsen abermals zu Kugeln heran, und zwar zu solchen, die undurchsichtig sind mit vielen Reservestoffen, diese stellen die weiblichen Gameten vor — die anderen haben ein reines, dicht gefügtes Plasma und repräsentieren die männlichen Gameten.

Die weiblichen Gameten, auch Makrogameten genannt, sind groß, die männlichen auch Mikrogameten genannt, sind klein, sichelförmig gekrümmt, stark lichtbrechend, mit einem großen, färbbaren, kompakten Kern und mit zwei Geißeln versehen, die sich lebhaft bewegen.

Der Mikrogamet dringt nun durch die Mikropyle in den Makrogameten ein. Sobald dies geschehen ist, umgibt sich der Makrogamet mit einer für jeden anderen Mikrogameten undurchdringlichen Hülle. Die Befruchtung findet statt durch Vereinigung beider Kerne. Der befruchtete Makrogamet heißt Oozyste. In ihr werden die Sporen gebildet. Diese Art von geschlechtlicher Vermehrung nennt man nun „Sporogenie".

Gewöhnlich wird, nach Doflein, die Oozyste mit dem Kote des Wirts entleert, und die Sporogenie erfolgt im Freien, und zwar, nach v. Wasielewski, folgendermaßen:

Es bilden sich vier Buckel über Kreuz gestellt, dann findet eine Teilung in vier Sporoblasten mit Kern statt. Diese bilden um sich eine zarte Hülle (Exospore), unter welcher wiederum eine stärkere Hülle (Endospore) abgeschieden wird.

Durch diesen Prozeß wird eine beschalte Dauerspore vollendet. Innerhalb der Sporen bilden sich dann die Sporozoiten mit einer in Säuren löslichen Masse, die im Magen des Wirtstieres platzt und den Sporozoiten frei macht.

Diese bohren sich dann wieder in die Epithelzelle ein, und es beginnt der neue Kreislauf.

Der Entwicklungsgang der Kokzidie ist also genau bekannt.

Die Kokzidien ernähren sich alle auf osmotischem Wege. Die infizierte Zelle degeneriert, das Zellplasma entartet meistens fettig. Nach Doflein schädigen am meisten die schnellen und wiederholten Schizogenien.

Die Kokzidien finden sich massenhaft in Tieren. Sie kommen bei Würmern, Insekten, Amphibien, Reptilien, auch bei Säugetieren vor. Wie wir schon erwähnt haben, treffen wir in der Kaninchenleber oft massenhafte Kokzidien[1]) an. In den Eingeweiden der Maus findet sich oft die Eimeria falciformis, auch Hunde und Ratten beherbergen viele Kokzidien.

Sehr viel Kokzidien enthalten auch die rohen Schnecken (Klossia vgl. S. 578), die im Süden massenhaft roh gegessen werden.

Beim Menschen ist die Kokzidie zuerst von Gubler[2]) in einem

[1]) Wir kommen noch späterhin auf diese Krankheit zurück.

[2]) Tumeur du foie déterm. par des œufs d'helminthes, observés chez l'homme: Gaz. méd. de Paris, 1858, p. 657 und: Soc. de Biol., 1859. Vgl. auch die Literaturzusammenstellung bei Leuckart: Die Parasiten des Menschen, Bd. I, 1880, p. 278. Vgl. auch La semaine méd., 1890, p. 7.

Leberabszeß bei einem 45jährigen Arbeiter gefunden worden. Auch Sattler und Silcock[1]) berichteten über einen derartigen Befund in der Leber einer 53jährigen Frau. Podwyssotzki[2]) stellte dann späterhin eingehende Untersuchungen an über die Art der Kokzidieninfektion der Leber beim Menschen, die in der Regel zu einem Abszeß führt. In einem pleuritischen Exsudat beim Menschen wurden Kokzidien von Künstler und Pitres[3]) beobachtet und in der Niere und in den Ureteren des Menschen von Bland Sutton[4]). Hadden[5]) beschrieb einen typhusähnlichen Fall, bei dem sich Kokzidien im Herzbeutel, in der Pleura, Peritoneum, Leber und Milz vorfanden.

Die Kokzidien finden sich also überall massenhaft vor und sind, nach Doflein, auch über die ganze Erde verbreitet.

Doflein teilte nun, in bezug auf die Pathogenität, die Kokzidien in folgende Gruppen ein, und zwar nach der Zahl der Sporen:

Oozysten mit zwei Sporen (Disporocystidae), hauptsächlich bei Sperlingen, verursachen einen Darmkatarrh.

Oozysten mit vier Sporen (Tetrasporocystidae) sind gleichfalls pathogen (von dieser Form gibt es zahlreiche, pathogene Gattungen).

Oozysten mit mehr Sporen (Polysporocystidae) verursachen, nach Doflein, keine bisher bekannte Erkrankung.

Oozysten mit freien Sporozoiten (Gattung Eimeria) nennt Doflein „Asporocystidae".

Nachdem wir die Morphologie und Biologie der Kokzidien etwas eingehender erörtert haben, wollen wir gleich an dieser Stelle die Art der Wirkung dieser Parasiten auf den tierischen Organismus an einer wohlcharakterisierten und eingehend studierten Krankheit, nämlich an der von uns schon so häufig erwähnten Kokzidienerkrankung der Kaninchenleber, kurz betrachten.

Diese Erkrankung wird durch das Coccidium oviforme hervorgerufen. (Vgl. auch S. 578.)

Dieses Kokzidium ist, nach Leuckart[6]), eiförmig, etwa 33—37 μ lang und 15—20 μ breit, hat eine dicke Schale, die an ihrem verjüngten Ende eine mikropylartige Öffnung trägt, die an die Mikropyle der Helmintheneier erinnert. Der Inhalt ist körnig und bald gleichmäßig durch den ganzen Innenraum verteilt, bald auch zu einer kugelförmigen Masse zusammengeballt.

In diesem Zustande gelangen die Schmarotzer aus der Leber und aus dem Darm der Kaninchen, die sie bewohnen, nach außen, um hier in feuchter Umgebung eine weitere Entwicklung einzugehen.

Der Inhalt zerfällt dabei in vier ovale Sporen (Tetrasporocystidae Doflein), die sich mit einer losen Hülle umgeben und je ein einziges C förmig gekrümmtes, hyalines Stäbchen ausscheiden, das mit dem der Konkavität dicht anliegenden Körnerhaufen den ganzen Innenraum ausfüllt.

Eingehend untersucht wurde nun diese Erkrankung zuerst von F. A. Zürn[7]).

[1]) Vgl. Bose l. c. S. 532 und: Lancet, 1889, Vol. II, p. 1278.

[2]) Zentralbl. f. Bakt., 1889, Nr. 2 und: Zentralbl. f. klin. Med., 1890, 48.

[3]) Sur une psorospermie trouvée dans une tumeur pleurétique (Journ. de Micrographie, 1884) (vgl. auch S. 580).

[4]) Lancet, 1889, p. 1278. [5]) Lancet, 1889, p. 1280.

[6]) Die Parasiten des Menschen, 1879—1886, I, 1. Abt., p. 255ff.

[7]) Die Schmarotzer auf und in dem Körper unserer Haussäugetiere, 2. Aufl. Weimar 1882/87.

Die Gallengänge der erkrankten Leber sind erweitert und verdickt und von einer kleinzelligen Infiltration umgeben; es findet eine Knötchen- und Taschenbildung, oft bis zu einer beträchtlichen Größe statt, die angefüllt ist mit käsigen Massen, bestehend aus Leukozyten, abgestorbenen Epithelien, Detritus und aus frei schwimmenden, ovalen Parasiten.

Die infizierten Zylinderepithelien sind größer als die gesunden, der Kern ist mehr oder weniger an die Wand gedrückt.

Die Parasiten selbst sind gekörnt, haben ein helles Zentrum, das, nach Zürn, auf Grund der Färbung mit Weigert's Hämatoxylinlösung als Kern angesprochen werden muß.

Es wird nun zunächst durch je einen Schmarotzer eine Epithelzelle zerstört. Neben der Epithelzerstörung beobachtet man eine Entzündung des perivaskulären und interlobulären Bindegewebes in der Umgebung der zugehörigen Zellengänge. Dadurch entsteht eine Atrophie von Leberteilen und eine Leberzirrhose.

Oft fällt auch das Kokzidium aus der Epithelzelle aus, dann zeigen diese einen, wie mit einem Locheisen ausgeschlagenen Substanzverlust. Rosenthal[1]) bezeichnete derartige Zellen als „Glaskugelzellen".

Klinisch äußert sich diese Erkrankung beim Kaninchen in starker Abmagerung, Durchfall und feuchter Schnauze. Die Kokzidienkrankheit ist eine exquisite Jugendkrankheit. Die Kokzidien sind kolossal verbreitet beim Kaninchen, so daß selten ein Kaninchen ganz frei von diesem Parasiten ist.

Späterhin widmete besonders Malassez[2]) dieser Erkrankung seine Aufmerksamkeit.

Auch dieser Forscher weist auf die hyperplastische Wucherung des von dem Parasiten invadierten Epithels (Gallengänge) hin, ferner auf die papillären Wucherungen in das Lumen der infizierten Gallengänge hinein, die selbst ausgedehnt werden.

Malassez betont, daß das Kokzidium große Ähnlichkeit mit den sog. Molluskumkörperchen und den Darier'schen Körperchen hätte (vgl. S. 561 und 566); besonders groß wäre diese Ähnlichkeit bei den jugendlichen, protoplasmatischen Formen der Kokzidien, welche als kleine, runde, teils homogene, teils granulierte Körperchen mit einhüllender Randschicht im Zellprotoplasma liegen. Und in der Tat haben ja auch, wie wir gesehen haben, frühere Forscher, z. B. Neißer, die Molluskumkörperchen für Kokzidien gehalten (vgl. S. 562). Doch haben Nöggerath[3]), Pianese[4]) u. a. nachgewiesen, daß die Kokzidien von den „Corps ronds" vollständig zu trennen wären. Der Bau des echten Coccidium oviforme ist fein und zierlich, besteht aus einem einfachen Umriß, aus einem zentralen Kern und aus einer großen Zahl runder, in konzentrischen Kreisen stehender Körnchen. Die äußerste Schicht ist größer als die innere und liegt wie eine Perlenschnur an, was für das Coccidium oviforme außerordentlich charakteristisch ist. Man sieht, wie aus diesen Körnchen die echten Sporen entstehen, wie diese dann einen zentralen Kern erhalten, und wie zuletzt aus diesen kernhaltigen Sporen die amöboiden oder sichelförmigen Körper werden (Pianese).



Fig. 28. Aus Nöggerath (Taf. III, 65i). Kokzidium der Kaninchenleber.

[1]) (Damals Assistenzarzt in Leipzig.) Arch. f. Gynäkol., Bd. 51, 1896, S. 104.
[2]) Arch. de méd. expér., T. III, 1891, p. 1–32.
[3]) l. c. S. 133. [4]) l. c. S. 155.

Allerdings haben diese Gebilde, nach Malassez, oft auch Ähnlichkeit mit Degenerationszuständen der Zellen.

Malassez glaubte die Kokzidien nicht nur in den Epithelien, sondern auch im angrenzenden Bindegewebe gefunden zu haben, eine Behauptung, deren Richtigkeit jedoch von Felsenthal und Stamm[1]) entschieden bestritten wird.

Die Kokzidien sind also, nach der Ansicht der meisten Protozoenforscher, ausschließlich Epithelschmarotzer, und es lag also auch sehr nahe, diese Parasiten in Beziehungen zur Epithelwucherung überhaupt, und besonders zur Krebsbildung zu bringen.

Diese Idee verfocht besonders Bosc[2]), auf Grund seiner Untersuchungen über die Kokzidienerkrankung der Kaninchenleber, bei der er oft nußgroße Tumoren fand.

Durch die Invasion des Parasiten in das Epithel wird dieses verdickt, und es entsteht dadurch eine Neubildung. Die Epithelzellen werden, nach Bosc, nur komprimiert, und nicht, wie Zürn u. a. annehmen, zerstört; sie geraten dadurch in Unregelmäßigkeit und bekommen Zelleinschlüsse.

Bosc behauptete, daß die Epithelzelle der infizierten Kaninchenleber genau dieselbe Veränderung erleidet, wie die Krebszelle des Menschen.

Die infizierte Leberzelle fällt dann in das Lumen des Kanals und läßt die Zyste frei.

Der Kokzidientumor verkäst im Zentrum, die Gallengänge verschwinden, und es wird eine Unmasse Zystenkokzidien frei.

Neben der Leberinfektion leiden Kaninchen auch oft an Hauttumoren, die durch Kokzidien verursacht werden. Diese Tumoren gleichen nun, nach Bosc, vollständig den Kankroiden der Menschenhaut!

Bosc stellte auch verschiedene Experimente mit Kokzidientumoren von Kaninchen an. So implantierte er z. B. subkutan und aseptisch Teile eines Kokzidientumors, der beim Kaninchen spontan sich gebildet hatte, einem anderen Kaninchen (vgl. auch S. 532).

Nach sechs Monaten soll sich an der geimpften Stelle ein nußgroßer, harter Tumor gezeigt haben.

Tumorstücke, in die Pleura eingespritzt, sollen eine starke Zerstörung der Lunge verursacht haben, wobei diese mit Knötchen nicht tuberkulöser Natur bedeckt gewesen sein sollen.

Auch durch die intravenöse Impfung soll in der Pleura ein Tumor entstanden sein. Bei Hunden und anderen Tieren hat Bosc ein positives Resultat nicht erzielt. Die Übertragung ist eine spezifische und nur von Kaninchen auf Kaninchen möglich.

Wir werden jedoch bei der Beurteilung dieser Experimente Bosc's und seiner Schlußfolgerungen genau dieselben Gründe aufführen können, die wir schon früher (vgl. S. 530), gelegentlich der allgemeinen Besprechung über die Übertragbarkeit des Krebses erörtert haben

Auch Metschnikoff[3]) hat auf die Ähnlichkeit der Kokzidienerkrankung des Kaninchens mit der Krebsbildung beim Menschen hingewiesen.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 132.

[2]) l. c. S. 532. Wir werden späterhin noch Gelegenheit haben, genauere Einzelheiten über diese Theorie zu erörtern. Vgl. auch E. Saul: Über die Biologie der Kokzidien mit Berücksichtigung der Tumorpathologie (Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 88, 1922, H. VII—VIII).

[3]) Remarks on carcinomata and coccidia: Brit. med. Journ., 1892, p. 1273 und: Revue génér. des Sciences, 1892, p. 629.

Aber, wie Fabre-Domergne[1]) hervorhob, sind schon der klinische Verlauf und der pathologisch-anatomische Befund bei der Kokzidiose der Kaninchenleber weit verschieden von dem des Karzinoms beim Menschen.

Es handelt sich bei der Kaninchenerkrankung um Abszesse, und nicht um Tumorenbildung.

Es entsteht bei der Kokzidiose der Kaninchenleber allerdings zuerst eine Hyperplasie der Gallengänge, dadurch nun, daß die von dem Parasiten ergriffenen Zellen in das Kanallumen fallen, entsteht eine kleine Höhle mit abgestorbenen Zellen und Parasiten — also ein Abszeß!

Auch Lubarsch[2]) wies darauf hin, daß die Kokzidiose der Kaninchen nicht in Beziehungen zur Krebsätiologie gebracht werden könnte: denn die Epithelzelle der kleinen Gallengänge verhält sich bei der Infektion zuerst passiv. Zur Wucherung kommt es erst, wenn die Gallengänge durch allzu starke Anhäufung der Kokzidien ad maximum erweitert sind, wenn eine Entzündung sich ausgebildet hat, und wenn das Bindegewebe die Zelle vorwärts treibt. Die Parasiten rufen also nicht direkt die Wucherung hervor. Im Darm z. B. befinden sich auch Kokzidien in den Epithelien, ohne daß eine Wucherung erfolgt, es hängt dies mit der mechanischen Ursache zusammen, daß der Darm an eine starke Ausdehnung gewöhnt ist.

Aus allen diesen Erörterungen geht zur Genüge hervor, daß das Kokzidium, speziell auch das Coccidium oviforme, ein gut charakterisierter Parasit ist, der bei genauer Beobachtung nicht so leicht mit anderen Gebilden verwechselt werden dürfte.

Das Kokzidium ist, im Gegensatze zur Amöbe, die als ein ektozelliger Parasit frei und aktiv tätig ist und in alle Gewebe eindringt, an die Epithelzelle gebunden. Die Amöben wandern vom Bindegewebe zum Epithel hin und her. Das vermag die Kokzidie nicht!

Eine parasitär lebende Kokzidie, die eine Abart des Coccidium oviforme darstelle, will Steinhaus[3]) in den Darmepithelien von Salamandra gefunden haben. Er nannte diese Kokzidie „Karyophagus Salamandrae". Sie sitzt im Innern des Zellkerns und frißt den Kern auf!

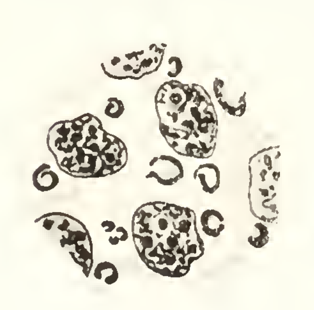


Fig. 29.
J. Steinhaus: Parasitäre Einschlüsse in den Pankreaszellen von Amphibien.

Der Parasit stellt eine kleine Zelle dar mit Kern und Kernkörperchen und sitzt, wie schon erwähnt, im Kern der Epithelzelle. Die Vermehrung der Parasiten geht, nach Steinhaus, durch Teilung des Kerns vor sich. Der ganze Prozeß sieht der Karyokinese sehr ähnlich. Das Protoplasma der jungen Kerne nimmt sichelförmige Gestalt an, aus diesen Sicheln gehen wieder amöboide Formen hervor, welche dem intranukleären Anfangsstadium gleichen. Ist die Zelle zerstört, dann wandern die Parasiten in andere Epithelien ein.

Auch die sog. Nebenkerne in den Pankreaszellen der Salamandra hielt Steinhaus[4]) für Kokzidien, die eine Abart des Coccidium oviforme wären.

[1]) l. c. S. 373.
[2]) Verhandl. des Krebskomitees zu Berlin. 21. März 1902.
[3]) Virchow's Archiv, Bd. 115, 1889, S. 176. Vgl. auch Zentralbl. f. Bakteriol. 2. Febr. 1891.
[4]) Über parasitäre Einschlüsse in den Pankreaszellen der Amphibien (Beitr. z. pathol. Anatomie 1890, S. 365).

Diese Nebenkerne sind zuerst von Moritz Nußbaum[1]) im Pankreas des Salamanders beschrieben worden. Sie liegen zwischen dem Kern und der Membrana propria der Zelle, haben eine Wurmform, beteiligen sich nicht an der Sekretion und finden sich nicht bei hungrigen Tieren.

C. Eberth und Curt Müller[2]) bestritten jedoch die parasitäre Natur dieser Nebenkerne. Sie erklärten diese Gebilde für Sekretprodukte und waren der Ansicht, daß diese durch Verquellung und Verklumpung der Zellgerüstfäden zustande kämen: diese Gebilde gleichen Kolloidkörperchen und schwinden im Hungerzustande. Sie nannten deshalb diese Nebenkerne Pseudokerne.

Es ist auch nicht wahrscheinlich, daß eine Kokzidie einen Zellkern zerschmettern kann, wie Nöggerath[3]) richtig hervorhebt.

Zum Schluß unserer Betrachtungen über die Kokzidien müssen wir kurz auf einige Vorsichtsmaßregeln hinweisen, die die Präparationsmethode der Kokzidien erheischt.

Die Technik bei der Protozoenuntersuchung ist eine andere als die bei Bakterien, da es bisher nicht gelungen ist, Kulturen zu züchten, und die Forscher daher nur auf die mikroskopische Untersuchung angewiesen sind.

Schon Pfeiffer (vgl. S. 578) und späterhin Feinberg (vgl. S. 594) machten auf die Schwierigkeit der Protozoenuntersuchungen aufmerksam.

Eine Verwechslung mit Helmintheneiern und pathologischen Zellen ist nicht nur leicht möglich, sondern hat auch in der Tat, wie wir späterhin sehen werden, stattgefunden.

Will man ein Protozoon resp. eine Kokzidie erkennen, dann darf man nicht nur die morphologische Struktur in Betracht ziehen, sondern muß den ganzen Entwicklungskreis kennen.

Doflein untersuchte zuerst, nach dem Vorschlag von Schaudinn[4]), die Oozysten aus dem Wirtskot, indem er sie in der feuchten Kammer unter Zutritt von frischer Luft reifen ließ. Dann ließ er die Öffnung der Oozyste im Darmsaft des Wirts vor sich gehen, oder die Oozyste vom Wirt fressen.

Die lebende Kokzidie hält sich, nach Doflein, sobald sie aus ihren Lebensverhältnissen herausgerissen ist, unverändert nur zwei Stunden lang.

Die Untersuchung des infizierten Epithels geschieht, nach Doflein, auf einem Objektträger mit einem Tropfen Wirtsflüssigkeit oder physiologischer Kochsalzlösung. Das Deckglas muß dabei, wie schon Pfeiffer hervorgehoben hat (vgl. S. 578), mit Wachsfüßchen gestützt werden.

Doflein konservierte die Präparate in Sublimat und färbte sie mit Greenacher's Hämatoxylin (1 : 200) 24—48 Stunden lang und differenzierte dann durch salzsauren Alkohol.

Die zweite Ordnung der Telosporidia bildet, wie wir gesehen haben (vgl. S. 601), die Gregarinida.

Durch die Untersuchungen Schneider's und Pfeiffer's (vgl. S. 578 und S. 581) hatte man, sowohl über die Biologie, als auch über die Struktur dieses Parasiten ziemlich genaue Kenntnis erhalten, so daß die Gregarinen bis zu dieser Zeit die bestbekannten Parasiten aus der Reihe der Protozoen waren*). Nur über die Klassifikation dieses Parasiten

[1]) Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. XXI, 1882, S. 296.

[2]) Fortschritte der Medizin, 1890, Nr. 17. Vgl. auch S. 165.

[3]) l. c. S. 433.

[4]) Zool. Jahrb., 1900, p. 207.

*) Franz Leydig (Müller's Archiv f. Anatomie u. Physiologie, 1851, S. 221) hielt noch die Gregarinen für einen Larvenzustand, und zwar für eine Entwicklungsstufe der Entozoen (Rundwürmer).

waren die Kenntnisse lückenhaft. Man zählte die Psorospermien, die Miescher'schen Schläuche, auch das Coccidium oviforme zu den Gregarinen und glaubte, daß alle diese Formen nur Entwicklungsstufen der Gregarine darstellen (Eimer)[1].

Man nahm allgemein an, daß die Gregarine zuerst einen mondsichelförmigen Keim darstelle (Gregarina falciformis), sich allmählich bis zu einer amöboiden Form entwickle, dann, zur Ruhe gekommen, sich enzystiert, zerfällt und sich weiter fortpflanzt.

So bedeutende Fortschritte, wie bei der Erforschung der Kokzidie, hat man bei der Gregarine allerdings nicht zu verzeichnen[2]. In neuerer Zeit hat sich nur die Erkenntnis Bahn gebrochen, daß die wirkliche Gregarine, eben, weil man früher eine ganze Reihe höchst pathogener Parasiten als Gregarinen bezeichnete, nicht derartig pathogen ist, wie man es bisher allgemein glaubte. Die sog. Gregarinose gibt es, nach Doflein, nicht. Man kennt auch keine Gregarine, die pathogen wäre. Wenn wir trotzdem an dieser Stelle noch kurz das erörtern, was uns die neuere Zeit Wissenswertes über die Gregarinen gebracht hat, so geschieht es deshalb, weil auch die Gregarine vielfach in Beziehung zur Krebsätiologie gebracht worden ist.

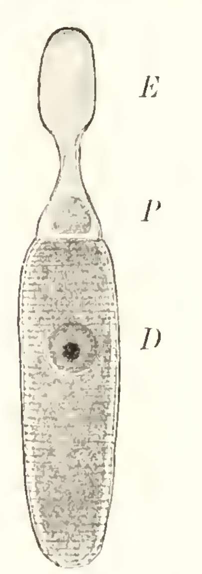


Fig. 30. Schema einer Gregarine nach Doflein. *E* Epimerit, *P* Protomerit, *D* Deutomerit.

Die Struktur der Gregarine hat, wie wir gesehen haben, in großen Umrissen schon Pfeiffer beschrieben (vgl. S. 581).

Nach Doflein jedoch haben die primitiveren Arten eine wechselnde Gestalt, nur die ausgewachsene Gregarine hat eine charakteristische Form.

Bei der letzten Art kann man drei Teile des wenig beweglichen Körpers unterscheiden:

1. Das Anheftungsorgan am Vorderende = Epimeriten (*E*);
2. den Zellleib, der durch eine Furche in zwei Teile getrennt wird, von denen der vordere Teil = Protomerit (*P*) der kürzere, während
3. der Deutomerit (*D*) der längere Teil mit dem Kern ist.

Das Ektoplasma ist vom Entoplasma scharf getrennt.

Das Ektoplasma besteht, nach Doflein, aus vier Schichten (vgl. Fig. 31).

1. Die Kutikula, hervorgegangen aus einer Abscheidung des Ektoplasmas, ist sehr widerstandsfähig, überzieht den ganzen Körper und liefert die Häkchen und die Fäden für die Epimeriten. Auf der Oberfläche befinden sich Längsrippen, welche vom Vorderende nach dem Hinterende verlaufen. Zwischen den Rippen befinden sich Furchen, aus denen Gallertsekret bei Bewegung der Tiere hervordringt. Die Gallerte stammt, nach Doflein, aus der zweiten ektoplasmatischen Schicht.

Die zweite Schicht bildet die Gallertschicht (vgl. Fig. 31, 2).

3. Das eigentlich lebende Ektoplasma.

4. Man unterscheidet bei dieser Schicht eine Übergangsschicht zum Entoplasma, die ausgezeichnet ist durch muskelfibrillartige Fasern, welche

[1] l. c. S. 578.
[2] Vgl. auch Cattle und Millar: Lancet, Nov. 1892.

ringförmig um den Körper laufen (auf dem Längsschnitt in der Figur sind nur kreisförmige Durchschnitte zu sehen, Fig. 31, 7).

Die Muskelfibrillen dienen zur ruckweisen Bewegung des Tieres. Die eigentliche Bewegung wird aber durch die Gallertabscheidung herbeigeführt. Die Gallerte fließt nach unten, dehnt sich zu langen Fäden aus, erstarrt und schiebt die Gregarine vorwärts.

Das Entoplasma ist dicht mit Granulationen erfüllt (aus Paraglykogen bestehend). Die Farbe der Gregarinen ist weißlich grau bis bräunlich.

Vakuolen findet man selten bei Gregarinen, kontraktile Vakuolen, nach Doflein, nie. Die Gregarine hat nur einen Kern mit einem kugligen Nukleolus und eine Größe von 10—16 μ.

Oft sind mehrere Individuen miteinander verklebt und bilden lange Ketten, und zwar so, daß stets das Vorderende der einen Gregarine am Hinterende der anderen haftet.

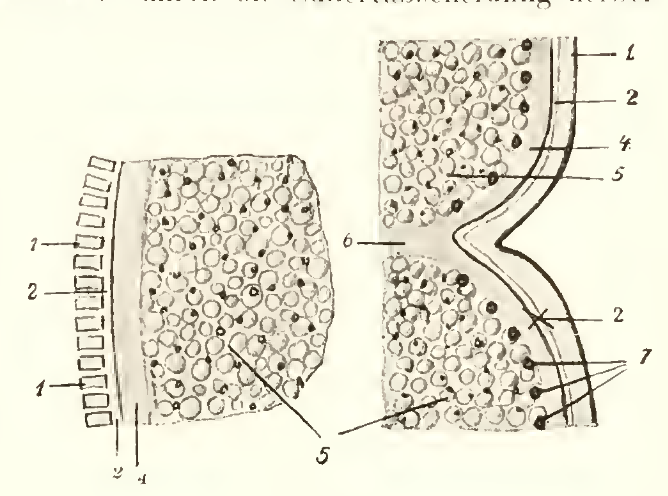


Fig. 31.

Querschnitt von Clepsidrina munieri Schneid. 1) Kutikula mit Rippe. 2) Gallertschicht durch die Furchen nach außen offen. 4) Ektoplasma. 5) Endoplasma.

Längsschnitt von Clepsidrina munieri Schneid. 6) Fortsetzung des Ektoplasmas als Scheidewand zwischen Proto- u. Deutomerit. 7) Muskelfibrillen.

Aus Doflein.

Die Fortpflanzung der Gregarine geschieht durch isogame Befruchtung.

Wie schon Schneider nachgewiesen hat (vgl. S. 578), lebt die Gregarine frei und ist nur im Jugendzustande ein intrazellulärer Schmarotzer.

Aus folgender Tabelle von Bosc ist der Entwicklungsgang der Gregarine bis zur Entwicklung der freien Sporozoiten und des Jugendzustandes der Gregarine ersichtlich:

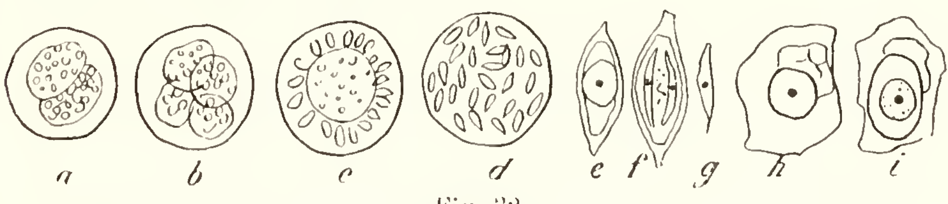


Fig. 32.

Aus Bosc: Entwicklungsstadium der Gregarine (Lombric). *a* Teilung des Protoplasmas in 2 Kugeln, *b* in 4 Kugeln, *c* Sporenbildung an der zentralen granulösen Kugel. *d* Zyste mit Sporen. *e f* Sporen zu Sporozoiten. *g* freier Sporozit. *h i* junge intrazelluläre Formen.

Den Vorgang der Infektion hat Schneider genau beschrieben (vgl. S. 578), auch die neueren Forschungen haben in dieser Beziehung nichts Bemerkenswertes weiter ergeben.

Der Sporoit, der im Darm seines Wirtes aus der Spore frei geworden ist, dringt in die Darmepithelzelle ein, rundet sich daselbst ab und beginnt

zu wachsen. Wird er zu groß, dann fällt er, nicht wie die Kokzidie, aus der Zelle heraus, sondern ragt mit seinem Hinterleib ins Darmlumen hinein (vgl. Fig. 33, 4 und 5).

Der weitere Verlauf ist nun der, daß die beiden in das Darmlumen hineinragenden Glieder sich enzystieren, die Kerne vermehren sich, vereinigen sich an der Peripherie und sammeln Protoplasma um sich, dann erfolgt die Abrundung zu Sporoblasten.

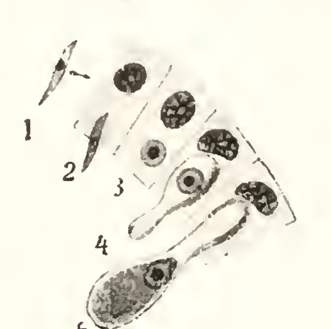


Fig. 33.
Teil des Entwicklungskreises einer Gregarine (Schema nach Doflein). *1*) freier Sporozoit, *2*) Sporozoit in Zelle eindringend, *3*) Abrundung desselben in der Zelle, *4*) junge Gregarine aus der infizierten Zelle hervorwachsend, *5*) Ausbildung der Körperteile.

Jede Sporoblaste wandelt sich in eine spindelförmige Spore um (früher Pseudonavizelle genannt). Es beginnt die Teilung des Kerns. Um die entstehenden Kerne (gewöhnlich acht an der Zahl), sondert sich je ein Sporozoit ab (früher sichelförmiger Keim), die in einem dichten Bündel um einen Restkörper vereinigt sind. Durch Quellung dieses Restkörpers wird die Zyste gesprengt, oder auch durch Sporodukten, die röhrenförmig in das Innere der Zyste hinein reichen, sich bei Feuchtigkeit handschuhfingerartig umkrempeln und nach außen die Gallerthülle der Zysten durchbohren[1]).

Die Sporen sind, wie fast alle Parasiten, die ihre Entwicklung außerhalb des Wirtes durchmachen müssen, durch eine Chitinschale gegen Austrocknung geschützt.

Die Sporen müssen erst wieder in den Darm gelangen, wo dann die Sporozoiten die Zelle wieder infizieren.

Die Gregarinen sind, nach Doflein, ausschließlich Darm- und Leibeshöhlenparasiten. Sie finden sich hauptsächlich bei Ameliden und Arthropoden. Bei Vertebraten sind sie noch niemals gefunden worden.

Die Gregarine ernährt sich, wie schon Schneider nachgewiesen hat, auf osmotischem Wege.

Bose unterscheidet eine Grégarine du Lombric (Blindschleiche) (kopflose Gregarine im Hoden und in den Eingeweiden von Lombric), Grégarine de Pimelia bipunctata (hauptsächlich Zystenform) und die Hemogregarinen (im Blute des Frosches und der Eidechsen).

Die Riesengregarine des Hummers hat, nach Fabre-Domergue, ein zystisches, ein Sporen- und ein embryonales, amöbenartiges Stadium.

Doflein teilte die Gregarinen in folgende Gruppen ein:

a) Eugregarinaria (zahlreiche Sporozoiten in jeder Zyste),

b) Amoebosporidia[2]) (mit 8—16 Sporozoiten, von denen je 8 in Sporen liegen).

Die Eugregarinaria teilte Doflein in folgende Subtribus ein:

a) Gymnosporea (ohne Sporenhülle) und

b) Angiosporea (mit Sporenhülle).

Für uns haben nur die Gymnosporea Interesse, weil auch diese Parasiten in Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht worden sind.

Bose rechnete zu den Gymnosporen:

[1]) Nach Doflein l. c. S. 590. Vgl. auch S. 581.

[2]) Vgl. auch S. 582 betreffend die Beziehungen des Amöbosporidions (Pfeiffer) zur Krebsätiologie.

a) Das Halteridium (im Blute der Lerche).

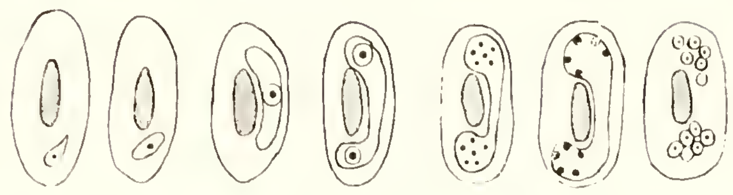


Fig. 34.
Aus Bose: Entwicklungsstadium der Gymnosporen und zwar des Halteridiums.

b) die Haemamoeba (Laverania) im Menschenblut.

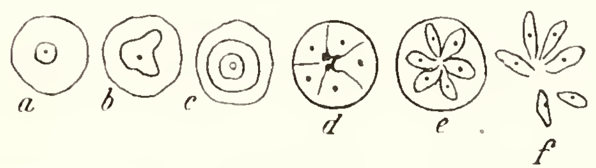


Fig. 35.
Aus Bose: Entwicklungsstadium der Gymnosporen, und zwar der Hämamöba (Laverania).

Eine übersichtliche Tabelle über die Entwicklung der Sporozoen gibt v. Wasielewski[1]).

	Gregarinen	Kokzidien	Hämosporidia [2])
Wachstum der Sporozoiten	teils Zell-, meist Gewebsschmarotzer	stets als Epithelschmarotzer	stets als Blutzellschmarotzer
ungeschlechtliche Vermehrung	nur wenig bekannt, dann als Gewebsschmarotzer	stets in Epithelzellen	stets in Blutzellen
Bildung der Geschlechtszelle	extrazellulär	stets in Epithelzellen	stets in Blutzellen
Befruchtung	extrazellulär	teils innerhalb, teils außerhalb des Wirtstieres	außerhalb von Zellen (meist im 2. Wirtstier)
geschlechtliche Vermehrung	außerhalb des Wirtstieres	teils innerhalb, teils außerhalb des Wirtstieres	als Gewebsschmarotzer (meist im 2. Wirtstier)

Die Kokzidien sind also dauernd an die einmal infizierte Wirtszelle gebunden.

Wenn wir die Klassifikation der Sporozoen weiter verfolgen[3]), so müssen wir noch die II. Unterklasse der Sporozoen, nach Doflein, nämlich die

Neosporidia

einer Betrachtung unterziehen.

Diese Unterklasse der Sporozoen hat für uns allerdings nicht die Bedeutung, wie die der Telosporidia.

[1]) l. c. S. 590. [2]) Vgl. S. 601.
[3]) Vgl. S. 581, 599 und 604.

Die Neosporidia sind, nach Doflein, erwachsene, vielkernige Sporozoen, die Sporen bilden können, ohne selbst dabei zugrunde zu gehen. In einem Individuum findet man dann nebeneinander alle Stadien der Sporenbildung.

Doflein unterscheidet nun als

I. Ordnung die Knidosporidia (Myxosporidia)[1], charakteristisch durch zwei oder mehrere Sporen in einem Pansporoblasten, der mit einer oder mehreren Polkapseln versehen ist, die birnförmig gestaltet sind und einen langen Faden haben.

II. Ordnung Sarkosporidia. In einem Pansporoblasten entstehen zahlreiche Sporen ohne Polkapseln. Eine Familie dieser Ordnung bilden die Mikrosporidia.

Die Myxosporidien finden sich fast ausschließlich bei Fischen und einigen Amphibien (vgl. auch Bd. III_1, S. 290 u. 304). Die Untersuchungen L. Pfeiffer's (vgl. S. 579) haben uns interessante Aufschlüsse über diese Gruppe von Parasiten gebracht.

Die Myxosporidien sind eigentlich die einzigen Sporozoen, die imstande sind, große Geschwulstbildungen, oft bis Hühnereigröße, hervorzurufen, wie man dies bei der durch Myxobolus Pfeifferi (einer Untergattung der Myxosporidien) erzeugten Barbenseuche in der Muskulatur dieses Fisches beobachten kann. Die Tumoren ulzerieren und bilden dann kraterförmige Geschwüre.

Den Ausgangspunkt der Infektion bildet eine Muskelzelle. Inmitten dieser Zelle wächst, nach Doflein, ein Myxosporid heran, wächst bis an den Rand, wobei das umgebende Gewebe eine lebhafte Reaktion zeigt, oder der Parasit kapselt sich, ähnlich wie die Trichine, zwischen den Muskelfibrillen ein (vgl. auch S. 579f.).

Ein Teil der Geschwulst degeneriert, oft auch wird eine Wucherung der benachbarten Muskelzellen, die dann gleichfalls infiziert werden, hervorgerufen.

In den großen Geschwülsten findet man nichts mehr von dem Körper der Myxosporidien, sondern überall nur Sporen, welche zu Millionen die Stelle des zerstörten Muskelgewebes einnehmen.

Nach Doflein geschieht diese Infektion hauptsächlich im Sommer, wenn die Fische infolge von Sauerstoffmangel geschwächt sind.

Zu den Myxosporidien gehört auch, nach L. Pfeiffer[2], die Glugea[3], die eine der wichtigsten Parasiten zur Erzeugung von Tumoren sein soll.

Die Glugea unterscheidet sich durch die Kleinheit ihrer Sporen, sie ist ovoid und mit einer Polkapsel am spitzen Ende und mit einer Vakuole am anderen Ende versehen.

L. Pfeiffer erwähnt noch die Glugea bryozoides, die von Korotneff in einem Moostierchen gefunden wurde. Dieser Parasit lebt neben der Wirtszelle und gibt Veranlassung zur Bildung jungen Zellenmaterials zu seiner Ernährung. Darin beruht die Wichtigkeit der Glugea.

Auf die durch Myxosporidien hervorgerufene Pebrinekrankheit haben wir schon an einer anderen Stelle hingewiesen (vgl. S. 580).

[1]) Die früheren Autoren stellten diese Parasiten auf die gleiche Stufe mit den Gregarinen (vgl. S. 579.

[2]) Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1895. 5 Nachträge.

[3]) Zuerst von Gluge (Brüssel) im Jahre 1858 in der Haut des Stichlings beobachtet.

Doflein macht noch auf die Pockenkrankheit der Karpfen aufmerksam. Bei dieser Krankheit ist die Epidermis teilweise knorpelhart verdickt, oft auch mit geschwulstähnlichen Auswüchsen besetzt. Diese Tumoren bestehen ausschließlich aus Epithelzellen*).

In der Niere der erkrankten Fische fand nun Doflein ein Myxosporidium (Myxobolus cyprini Doflein), eine kleine Art mit einoder mehrkernigen Formen, oft so zahlreich, daß die Nieren durch Parasiten und Degenerationsprodukte ersetzt waren.

Über die Sarkosporidien ist seit den Untersuchungen L. Pfeiffer's wesentlich Neues nicht bekannt geworden. Sie haben, nach Doflein, eine schlauchförmige, ovale Gestalt. Die Pansporoblasten haben zahlreiche, nieren- oder sichelförmige Körperchen (Sporen). Sie sind ausschließlich intrazelluläre Muskelzellenschmarotzer.

Am bekanntesten ist die Gattung Sarcocystis Miescheriana.

Die Mikrosporidia sind von Doflein als eine Familie der Sarkosporidia aufgestellt worden. Die Stellung, die L. Pfeiffer den Mikrosporidien gegeben hat, haben wir schon an einer früheren Stelle erwähnt (vgl. S. 579).

Genauer erforscht wurde von Balbiani[1]) die durch ein Mikrosporidion erzeugte Krankheit des Seidenspinners, die sog. Pebrinekrankheit, auf die wir schon an einer früheren Stelle hingewiesen haben (vgl. S. 580).

Auf eine durch Mikrosporidien hervorgerufene Erkrankung bei einem marinen Fische (Callionymus Cyra) machte Thélohan[2]) aufmerksam. Die Infektion ist schon äußerlich an den weißen Flecken zu erkennen und besteht in einer zystenartigen Bildung der Primitivbündel.

Die Muskelfibrillen werden durch den Parasiten zur Seite gedrängt, degenerieren und wandeln sich in glasige, hyaline Schollen um, die mit Anilin sich intensiv färben und stark lichtbrechend sind.

Dann erfolgt eine Einwanderung von Leukozyten, und an Stelle von Muskeln entsteht Bindegewebe.

Die Krankheit wird allgemein als „Nosema destruens Thélohan" bezeichnet.

Die Neosporidia wurden von Doflein im Wirtssafte untersucht. Zum Studium der Ausstoßung der Polfäden wandte Doflein als Reagentien Äther, Ammoniak, Glyzerin usw. an. Die Konservierung fand in Flemming'scher Flüssigkeit statt. Die Färbung geschah mittels Boraxkarmin und Hämatoxyn.

Zum Schluß unserer allgemeinen Betrachtungen über die Protozoen müssen wir noch die von Doflein als II. Unterstamm aufgestellte

Ziliophora

erwähnen, die durch die Beweglichkeit und durch die feinen Härchen charakteristisch sind. Sie haben einen großen Kern, der die Funktion der Atmung und Ernährung hat, und einen kleinen Kern, der zur Fortpflanzung dient, die in der Form von Knospung stattfindet.

*) Vgl. auch Bd. III_1, S. 290ff. Auf die neueren Untersuchungen in bezug auf die Pockenerkrankung der Karpfen, werden wir noch bei einer Neubearbeitung dieses Abschnittes zurückkommen.

[1]) l. c. S. 580. L. Pfeiffer glaubte, daß diese Erkrankung durch Myxosporidien hervorgerufen würde (vgl. S. 580).

[2]) Comptes rend. des Sciences. Paris 1891, p. 168. Vgl. auch: Les Myxosporidies: Bullet. scientifique, 1891.

Die Ziliophora sind meistens harmlose Schmarotzer im Darm von Mensch und Schwein und sind nur für Forellen pathogen, bei denen sie eine Forellenkrankheit (Ichthyophthirius) verursachen (vgl. auch Bd. III_1, S. 299).

Sporozoen als Krebserreger.

Vorkommen von Sporozoen in der Natur. Infektionswege. Art der Wirkung auf die infizierte Zelle. Sporozoen und Tumorbildung. Experimentelle Untersuchungen (Bose, Gebhardt). Verwechslung von Sporozoen mit Eiern von Helminthen. Die Zelleinschlüsse der Krebszelle. Deutung derselben als Sporozoen. Thoma's Parasiten (Kokzidien). Sjöbring's Parasiten (Mikrosporidien). Kritische Würdigung dieser Befunde durch van Henkelom, Kürsteiner, Ribbert u. a. Sjöbring's rhizopodenartige Krebsparasiten. Impfungen mit Reinkulturen. Beziehungen dieser Parasiten zur Fettentartung des Krebses (Gaylord). Foa's endoplasmatische Körperchen (Kokzidien). Die Färbung als Unterscheidungsmittel zwischen Zellkern und Parasiten. Sondakewitsch's parasitäre Zelleinschlüsse. Die intra- und extrazellulär gelegenen Parasiten von Podwyssotzki und Sawtschenko. Morphologischer Nachweis für Sporozoen. Sawtschenko's froschlarvenähnliche Parasiten. Ruffer's Parasitenbefunde. Burchardt's Kokzidienbefunde in einem Ovarialkarzinom. Korotneff's Theorie der Krebsentstehung durch den Rhopalozephalus (Gregarine). Jürgens' Gregarinenbefunde. Bose's Sporozoentheorie. Feinberg's Histosporidium carcinomatosum. Amöbenbefunde (Plimmer's Befunde, Leydenia gemmipara Schaudinn). Beziehungen der Spirochäten zur Krebsätiologie.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, welche ungeheure Verbreitung die Sporozoen in der Natur haben. Man findet sie fast bei allen Tieren, die mit der Erde im Kontakt stehen, als Saprophyten, die, wie viele andere Mikroben, nur auf eine günstige Gelegenheit warten, um virulent zu werden. Nach Bose tritt dieses Ereignis ein, sobald die Sporozoen in Gewebe eindringen. Man findet Sporozoen bei Vertebraten und Invertebraten, und fast jede Gattung hat ihre besonderen Sporozoen.

Wir haben auch schon erwähnt, daß besonders häufig Sporozoen sich bei Kaninchen und Fischen finden. Nach Bose[1]) trocknen die mit den Dejektionen entleerten Kokzidien aus und werden durch die Luft verschleppt.

Aber auch durch den Digestionstraktus können Sporozoen in den Körper aufgenommen werden.

Bose macht z. B. darauf aufmerksam, daß die so häufig mit Kokzidien infizierte Kaninchenleber in manchen Ländern, kaum angekocht, zu Saucen verwendet wird, wodurch die Kokzidie im lebenden Zustande in den Digestionstraktus des Menschen gelangt, woselbst die resistente Zyste gelöst und den Sporen Gelegenheit zur Weiterentwicklung gegeben wird.

Wir haben auch gesehen, wie häufig Fische, besonders die Süßwasserfische (Barbe, Schleie, Hecht und besonders der Gründling), mit Sporozoen behaftet sind, die hauptsächlich in den Nieren und in der Leber sich ansiedeln.

Nun ist es ja eine bekannte Tatsache, daß Fische bei der Zubereitung nur ganz kurze Zeit gekocht werden, so daß das Innere bei großen Fischen oft nicht ordentlich durchgekocht wird, die kleinen Fische hingegen werden meistens nicht sorgfältig eventriert, so daß häufig beim Genuß von Fischen Sporozoen im lebenden Zustande in den Intestinaltraktus des Menschen gelangen können.

[1]) l. c. S. 590.

Auch die Forellen sind, wie wir schon erwähnt haben, oft von Sporozoen und Ziliaten infiziert. Verletzungen durch Gräten, an denen noch Leberstückchen hängen, sind deshalb, nach Bosc, ganz besonders gefährlich. Bosc will beobachtet haben, daß nach Verletzung der Zunge durch eine Forellengräte sich bei einem Manne ein Zungenkarzinom entwickelt hätte, in welchem er Zystensporozoen mit vier Sporen und zwei eingeschlossenen, großen Sporozoiten gefunden haben wollte.

Die Insekten und Larven, die im Boden leben, enthalten massenhaft Gregarinen. Die Exkrete aller dieser Tiere infizieren den Boden, die Pflanzen und die Gewässer. Auf dem Lande ist deshalb, nach Bosc, der Krebs besonders häufig verbreitet, weil sich dort leicht auf Kleidern, auf der Haut usw. Insekten niederlassen. Dazu kommt noch oft die Unsauberkeit der Landbewohner. Ein Insekt kann z. B. auf eine wunde Warze tausende Keime ablagern, die nur auf eine günstige Gelegenheit zur Entwicklung warten.

Auch durch die mit Sporozoen infizierten Hände können diese Parasiten auf die Nahrungsmittel und dann in den Intestinaltraktus des Menschen gelangen.

Es ist also eine unbestreitbare Tatsache, daß die Gelegenheit zur Infizierung mit Sporozoen beim Menschen häufig gegeben ist[1]).

Die verschiedenen Parasiten aus der Reihe der Protozoen kommen im tierischen Körper in mannigfachster Art vor und haben auch eine verschiedene Wirkung auf die Zellen und auf das Gewebe.

Feinberg[2]) teilte die Parasiten allgemein ein in:

1. Blutparasiten; 2. Parasiten in freien oder mit Flüssigkeit gefüllten Körperhöhlen; 3. Gewebsparasiten.

Ad 1 gehören: a) Trypanosomen; b) Hämosporidien; c) Serumsporidien.

Ad 2: Darmparasiten (Amoeba Coli Loesch [Dysenterie]). Parasiten der Galle und Samenblase. Myxosporidien.

Ad 3: a) In vielen Geweben (Nosema bombycis); b) im Muskelgewebe (Sarkosporidien); c) im Nervengewebe (Nosema lophii); d) in der Haut (Ichthyophthirius) usw.

Es gibt also, nach Feinberg, einzellige, tierische Organismen, die nur ganz spezielle Gewebsarten befallen und dort ihre Lebensfunktion ausüben.

Allgemein nahm man an, daß die Parasiten durch einen Reiz, oder durch eine Giftabsonderung, oder auf mechanischem Wege den Körper des infizierten Individuums schädigen.

Schon Billroth[3]) glaubte, daß durch Parasiten auf die Epithelzelle ein „formativer Reiz" ausgeübt würde, wodurch die Wucherung zu erklären wäre.

Wir haben auch schon erwähnt, daß die Amöben dadurch schädigend einwirken, daß sie rote Blutkörperchen fressen, daß auch ihre Stoffwechselprodukte giftig wirken, und daß sie oft Transportmittel für pathogene Bakterien seien.

Wir haben auch schon Gelegenheit gehabt, die Wirkung der Sporo-

[1]) Wir kommen auf Einzelheiten über die Art der Infektion noch an einer anderen Stelle zurück. Vgl. auch Bd. II, S. 131ff.

[2]) l. c. S. 590.

[3]) Über die Einwirkungen lebender Pflanzen- und Tierzellen aufeinander. Wien 1890.

zoen auf die infizierte Zelle zu schildern. Bei der Kokzidieninfektion der Kaninchenleber (vgl. S. 609) findet zuerst eine Hypertrophie der Zelle statt, die Zelle wird durch den Parasiten getötet, und es bildet sich ein Abszeß, aber kein unbegrenzt wachsender Tumor!

Eine eigentliche Geschwulstbildung rufen, wie wir gesehen haben, unter den Sporozoen eigentlich nur die Myxosporidien (bei Fischen) hervor (vgl. S. 616).

Durch die Untersuchungen Korotneff's[1]) ist festgestellt, daß beim Eindringen dieser Parasiten in die Zelle eine rasche Teilung des Kerns in amitotischer Weise stattfindet, und daß das Zellenprotoplasma sich stark vermehrt.

In diesem Falle findet also eine Proliferation von Muskelzellen statt!

Auch durch die Niereninfektion bei Fischen mit Myxoboliden entsteht eine sehr starke Hautwucherung.

Aber, wie schon L. Pfeiffer hervorgehoben hat, sind diese Tumorbildungen lokal begrenzt und haben nicht die unbegrenzt wuchernde Eigenschaft der Krebsgeschwülste.

Hat nun eine Infektion stattgefunden, dann umgibt, nach Doflein, das Bindegewebe den Infektionsherd mit einer Kapsel, und die Phagozyten beginnen eine lebhafte Tätigkeit. Der Zellparasit als solcher macht keine Reaktion, erst wenn er zum Gewebsparasiten heranwächst, also aus der Zelle herauswächst, ruft er die Reaktion hervor.

Bakterizide Eigenschaften des Blutes wirken auch auf die Protozoen ein, eine Immunität gegen gewisse Blutparasiten ist, nach Doflein, möglich. Die Protozoen besitzen keine unbeschränkte Vermehrungsfähigkeit in demselben Tiere! Hält der Wirt die erste Infektion aus und kommt keine neue hinzu, so gelingt es ihm Herr der Parasiten zu werden. Fälle von spontaner Heilung sind bei Protozoeninfektionen nicht selten. Oft findet man Gewebsparasiten in eingekapseltem und verkalktem Zustande, wenn der Wirt kräftig ist und nicht degeneriert.

L. Pfeiffer hat zuerst die Aufmerksamkeit auf die Sporozoen und ihre Beziehungen zur Krebsentstehung gelenkt, indem er auf die Übereinstimmung im Bau der menschlichen Krebsgeschwulst mit dem durch Sporozoen hervorgerufenen Tumor hinwies (vgl. S. 580).

Auch Bosc behauptete, daß die durch Kokzidien infizierte Zelle der Kaninchenleber genau dieselben Veränderungen erleidet, wie die menschliche Krebszelle, und daß der ganze Vorgang, der bei der Kokzidiose sich abspielt, ähnlich der Krebsentwicklung beim Menschen wäre.

Bosc, einer der eifrigsten Verfechter der Sporozoentheorie, versuchte nun auch den Beweis für diese Hypothese durch experimentelle Untersuchungen zu erbringen.

Die Sporozoen leben, nach Bosc, in saprophyten Formen, z. B. als Kokzidien, fast in Reinkultur in der Kaninchenleber. Bisher war es, wie wir gesehen haben, niemals geglückt, Reinkulturen von Sporozoen zu erhalten. Bosc öffnete nun den Sack, in dem die Sporozoen eingeschlossen sind, aseptisch, vermischte den Inhalt mit Bouillon und glaubte auf diese Weise eine Reinkultur von Sporozoen erhalten zu haben.

[1]) Myxosporidium bryzoides: Zeitschr. f. wissenschaftl. Med., LIII, 1.

Mit diesen Kulturen impfte er Kaninchen subkutan und will nach 50 Tagen Tumoren hervorgerufen haben[1]).

Dieselben Experimente will Bosc auch mit den Kokzidien der Gartenschnecke mit positivem Erfolge ausgeführt haben. Mit Gregarinenkulturen aus dem Hoden von Lombric (Blindschleiche) will Bosc sarkomähnliche Tumoren beim Kaninchen erzeugt haben. Wir haben schon früher auf die Experimente hingewiesen, die Bosc mit Kaninchentumoren angestellt hat (vgl. S. 609), und auch die kritischen Bedenken erörtert, die sich an diese Experimente knüpften.

Auch W. Gebhardt[2]) war der Ansicht, daß Protozoen Tumoren erzeugen können, da er beim Frosch zwei Fälle von Pylorustumoren beobachtet hatte, die aber wenig Ähnlichkeit mit einem Karzinom hatten, und in denen sich Parasiten fanden, die er für Kokzidien hielt.

Aber Hans Wagner[3]) hat gezeigt, daß es sich bei den Gebhardtschen Fällen um Pseudotumoren handelte, die durch ein Distomum hervorgerufen waren. Wagner hat nachgewiesen, daß Gebhardt Distomeeneier mit Kokzidien verwechselt hätte, ein Irrtum, der bei vielen Forschern vorgekommen ist.

Wir haben auch bereits erwähnt (vgl. S. 611), wie leicht Kokzidien mit Eiern von Helminthen verwechselt werden können.

Beide Parasiten sind in einem gewissen Stadium enzystiert, länglich oval, haben eine doppelt konturierte Hülle und sind resistent gegen Reagentien. Aber die spätere Entwicklung der Kokzidien ist von der der Distomeeneier vollständig verschieden[4]).

Demselben Irrtum war auch Podwyssotzki[5]) ausgesetzt, der im Eiweiß frischer Hühnereier, welche aus Südrußland stammten, graue Pünktchen beobachtete, die er bei der mikroskopischen Untersuchung als dichte Anhäufungen von Kokzidien mit Sporozysten und freien Sporen glaubte deuten zu müssen.

Aber Schuberg[6]) fand bei der Untersuchung derartiger Eier einen Deckel, wie er für Distomeeneier charakteristisch ist[7]). Die aus platten Zellen bestehende Hüllmembran mit ihren abgeflachten Kernen ließ sich in vielen Eiern ganz deutlich erkennen. Die bräunlich schwarzen Pigmente, von denen Podwyssotzki sprach, sind, nach Schuberg, Teile der Dotterstöcke des Distomums, von welchem die Eier stammten.

Die Hühnereiweißkokzidien existieren also nicht, wohl aber kommen gelegentlich in Hühnereiern Distomeen vor[8]).

Wir haben bereits mehrmals Gelegenheit gehabt, Theorien zu besprechen, die Parasiten aus der Reihe der Protozoen für die Entstehung der menschlichen Krebsgeschwulst verantwortlich gemacht haben.

[1]) Vgl. auch S. 609.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 147, 1897, p. 536 (Über zwei von Protozoen erzeugte Pylorustumoren beim Frosch). Vgl. auch Bd. III[1], S. 311.

[3]) ibidem, Bd. 150, p. 432.

[4]) Vgl. die genauere Beschreibung bei Wagner: Pseudotumoren am Pylorus des Froschmagens — ein Beitrag zu den Irrtümern auf dem Gebiete des Protozoenparasitismus in Geschwülsten; Virchow's Archiv, Bd. 150, p. 432. Vgl. auch Max Braun: Die tierischen Parasiten des Menschen. Würzburg 1895.

[5]) Zentralbl. f. pathol. Anat., Bd. I, 1890, S. 154 und Bd. III, S. 577.

[6]) Vgl. L. Pfeiffer: Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1895. Nachtrag III.

[7]) Vgl. Korschelt-Heider: Lehrbuch der vergleichenden Entwicklungsgeschichte der wirbellosen Tiere. Jena 1893. Spez. Teil, S. 116.

[8]) Vgl. v. Linstow: Compendium der Helminthologie, p. 123.

Wir erinnern nur an die Theorie von Adamkiewicz, der die Krebszelle für ein Kokzidium hielt (vgl. S. 541 ff.) und an die Untersuchungen L. Pfeiffer's (vgl. S. 580).

Schon diese Forscher glaubten in den Sporozoen die vermeintlichen Erreger der Krebsgeschwülste entdeckt zu haben.

Wir haben etwas ausführlicher über die Morphologie und Biologie der Sporozoen berichtet und gesehen, wie durch die Untersuchungen der Zoologen diese Protozoen unserem Verständnis näher gebracht worden sind. Leider haben jedoch die medizinischen Forscher im großen und ganzen sich um diese Fortschritte in der Protozoenkunde wenig gekümmert. Die wenigsten medizinischen Forscher hatten den Lebensgang einer Kokzidie oder einer Gregarine durch eigene Untersuchung kennen gelernt, und so kam es denn, daß viele Befunde als Kokzidien, Sporozoen usw. in Krebsgeschwülsten beschrieben wurden, die, wie wir sehen werden, einer ernsthaften Kritik nicht standhalten konnten.

Die Literatur über Parasitenbefunde aus der Klasse der Sporozoen in Krebsgeschwülsten ist eine ungeheure.

Wir wollen in folgendem nun versuchen, einen Überblick zu geben über die als Parasiten in Krebsgeschwülsten beschriebenen Gebilde, die man zu den Sporozoen zählte.

Man verzichtete allgemein darauf, die Krebszelle als solche für einen Parasiten anzusehen, wie es Adamkiewicz und zum Teil auch L. Pfeiffer getan haben. Die Epithelialtheorie des Krebses war zu fest begründet, als daß man an dieser Lehre zu rütteln wagte, aber in den Einschlüssen, die die Krebszelle meistenteils enthält, glaubte man parasitäre Gebilde entdeckt zu haben.

Diese Zelleinschlüsse der Krebszelle haben, wie wir schon in früheren Abschnitten zu erwähnen Gelegenheit hatten, stets das größte Interesse der Krebsforscher erweckt und die mannigfachste Deutung erfahren.

Zuerst hat Virchow[1]) derartige Einschlüsse im Epithel der Krebsgeschwülste gesehen und beschrieben und sie unter dem Begriff der endogenen Zellbildung zusammengefaßt (vgl. auch S. 563 und 573). Auch Lebert[2]), Köster[3]) und viele andere Forscher haben derartige Zelleinschlüsse gesehen, beschrieben und abgebildet.

Späterhin schilderte dann Langhans[4]) etwas ausführlicher derartige Zelleinschlüsse, die er in den Epithelialzellen eines Karzinoms der Cowper'schen Drüsen gefunden hatte.

Langhans beschreibt diese Gebilde als rundliche Körper von der Größe eines Kerns bis zu einer großen Vakuole, mit einer dicken, für Kernfärbung zugänglichen Membran umgeben, mit körnigem, leicht gelblichem Inhalt, der keine Kernfärbung (mit Boraxkarmin und Hämatoxylin) annimmt.

Langhans glaubte diese Gebilde, entweder als umgewandelte Kerne oder Vakuolen, oder als Parasiten (analog den Psorospermienschläuchen) deuten zu müssen.

Dann beschrieb Thoma[5]) eigenartige Einschlüsse in den Epithelial-

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 1, S. 107, 130, 183 und Bd. 111, S. 197, Taf. 11; Bd. 8, S. 110; Bd. 23, S. 119; Bd. 127, 1892, S. 188. Vgl. auch S. 147.

[2]) l. c. S. 131. [3]) l. c. S. 237.

[4]) Deutsche Chirurgie von Billroth und Lücke, 1886, p. 167.

[5]) Über eigenartige parasitäre Organismen in den Epithelzellen der Karzinome (Fortschritte der Medizin, 1889, Bd. 7, p. 113).

zellen von Magen- und Brustkrebsen, die er für Parasiten, und zwar für Kokzidien hielt.

Diese Einschlüsse lagen in den Epithelkernen. Es handelt sich um einzellige Organismen von 4—15 μ Durchmesser, die mittels Färbung mit Hämatoxylin, Eosin und Alaunkarmin deutlich sichtbar gemacht werden können.

Die Gebilde bestehen aus Protoplasma und einem Kern, haben zuweilen auch ein Kernkörperchen; ihre Gestalt ist rund oder navizellenähnlich, auch sind sie stark lichtbrechend. Sie liegen einzeln oder in Gruppen von 4—6 Individuen in den Epithelkernen, wobei letztere ihre Färbbarkeit beinahe ganz einbüßen.

Die Kerne erhalten eine blasenförmige Bildung, in denen nur hier und dort neben den Parasiten etwas Körnung nachweisbar ist. Oft befindet sich eine Höhlung im Kern, welche diese Organismen einschließt. Eine Abbildung dieser Gebilde hat Thoma nicht veröffentlicht.

Diese von Thoma beschriebenen Organismen, über deren Beziehungen zur Krebsätiologie er sich allerdings nur mit Vorbehalt aussprach, waren bisher noch unbekannt gewesen, und Hauser[1], der sonst ein eifriger Gegner der Parasitentheorie war, glaubte gleichfalls, daß es sich um Kokzidien handle, die aber nicht mit der Krebsbildung in Beziehung gebracht werden dürften, weil auch in den Epithelzellen von Tieren Kokzidien als harmlose Schmarotzer vorkämen.

Ähnliche Gebilde beschrieb dann kurz nachher Nils Sjöbring[2], nur mit dem Unterschiede, daß dieser Autor gleich den ganzen Entwicklungsgang dieser Parasiten, die er zuerst als Sporozoen ansah, und zwar aus der Gruppe der Mikrosporidien, beobachtet zu haben glaubte.

In den hypertrophischen Geschwulstzellen fand Sjöbring zunächst rundliche Körperchen von wechselnder Größe, die er als Jugendformen der Parasiten ansprach.

Sjöbring gibt folgende Beschreibung von dem Entwicklungsgang des Parasiten:

Der Keim dringt in den Kern der Epithelialzelle ein und erscheint hier zuerst als kleiner, runder, kernloser, protoplasmatischer Körper, oft von einem hellen Hof umgeben. Diese von Sjöbring als Jugendzustand aufgefaßte Form des Parasiten ist mit Eosin stark färbbar.

Dann wächst der Parasit, tritt aus dem Kern in das Protoplasma der Zelle und von hier oft in eine andere Zelle. Der Parasit vermag, nach Sjöbring, diese Wanderung auszuführen, weil er Fortsätze zur Bewegung besitzt.

Die Protoplasmamasse des Parasiten umfließt nun den Zellkern, welcher degeneriert und zerfällt. Die Parasiten fressen also die Kerne auf, deren Chromatin in Form klumpiger Ballen im Innern der Parasiten erscheint; die achromatische Substanz tritt in Form heller Tropfen aus. Das Zellprotoplasma wird zur Seite gedrängt und aufgelöst.

Es bleibt der Parasit übrig. In diesem treten nun dunkle Punkte auf in kleinen, abgekapselten Räumen; das sind, nach Sjöbring, Sporen, deren Zahl oft 20—30 beträgt. Durch eine sehr feine Membran sind diese Sporen zu einer Sporenzyste verbunden.

[1]) Das Zylinderepithelkarzinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890.

[2]) Ein parasitärer protozoenartiger Organismus in Karzinomen; Fortschritte der Medizin. 1890. Nr. 14.

Die Sporen selbst sind kleine, gebogene Stäbchen mit angeschwollenem Ende. Dann platzt die Sporenzyste, die Sporen werden frei, und nun beginnt wieder der neue Entwicklungsgang des Parasiten und der Zellinfektion.

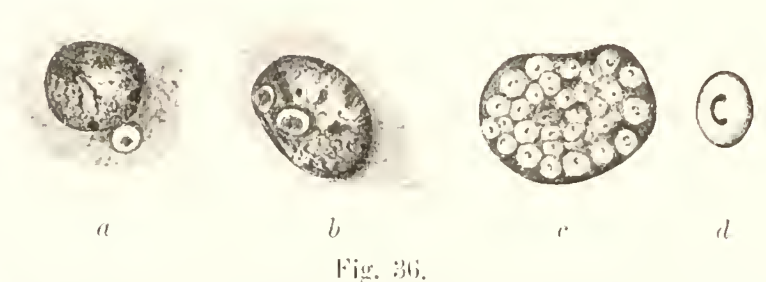


Fig. 36.
Nach Nils Sjöbring. *a* = Fig. 1, *b* = Fig. 2, *c* und *d* = Fig. 12 und 13.

(Fig. *a* = Epithelzelle mit eingekapseltem Zelleinschluß und färbbarem Inhalt, seitwärts von dem noch intakten Kern. Fig. *b*. Die fraglichen Körperchen befinden sich im Zellkern selbst. Fig. *c* und *d* Sporulation der Parasiten.)

Sjöbring hatte, ebenso wie Thoma, seine Untersuchungen an Präparaten von Leichen gemacht, den Beweis dafür aber, daß die von ihm als Parasiten beschriebenen Gebilde in irgendwelcher ätiologischer Beziehung zur Krebsbildung stehen, nicht erbracht.

Die Befunde Sjöbring's wurden nun von vielen Forschern nachgeprüft und auch bestätigt, aber die Deutung derselben als Parasiten stieß auf Widerspruch.

Sehr vorsichtig sprach sich zunächst über die Natur dieser Gebilde Siegenbeck van Heukelom[1]) aus, der an 200 Präparaten die Natur dieser Zelleinschlüsse zu erforschen suchte. Hergestellt wurden diese Präparate durch feine Mikrotomschnitte von mit Zelloidin getränkten Stücken und Färbung mit Boraxkarmin, oder Hämatoxylin und Eosin.

van Heukelom fand nun als Zelleinschlüsse zunächst große, runde, oft auch ovale Kugeln, die er als „große Kugeln" bezeichnete. Sie sind zuweilen doppelt konturiert, zuweilen nicht. Ihr Inhalt ist protoplasmatisch und zeigt oft einen kernartigen Körper, der durch Karmin gut gefärbt wird. Oft füllt auch der protoplasmatische Inhalt die intrazelluläre, hohle Kugel nicht ganz aus, und dann ist der kernartige Körper gewöhnlich wohl vorhanden, aber er färbt sich nicht. Der Kern der Epithelzelle, in deren Innerem eine solche Kugel sich befindet, ist flach und zur Seite gedrückt.

Wenn diese großen Kugeln nun, wie es häufig der Fall ist, noch einen oder mehrere Kerne zeigen, dann sind sie von Epithelzellen oft nicht zu unterscheiden.

Diese großen Kugeln fand nun Heukelom nicht in allen Karzinompräparaten, wohl aber Gebilde, die er als „kleine Kugeln" bezeichnete. Sie werden durch Karmin gar nicht, durch Eosin nur leicht gefärbt, liegen im Protoplasma, bisweilen auch im Kern, oder gegen diesen und sind nicht stark lichtbrechend.

Von diesen „kleinen Kugeln" nimmt man, nach Heukelom, Übergänge zu den „großen" wahr. Die kleinen Kugeln drücken den Kern häufig

[1]) X. internat. med. Kongreß. 1890, Bd. II, Abt. II, S. 108ff. und: Zentralbl. f. allg. Pathol. 1890, p. 616.

schüsselförmig ein, und es sieht dann oft so aus, als habe man einen leeren Vakuolenraum vor sich.

Henkelom war der Ansicht, daß sowohl seine großen, als auch besonders die kleinen Kugeln, große Ähnlichkeit mit den bei der Pagetschen Krankheit gefundenen Gebilden hätten (vgl. S. 570). van Henkelom läßt die Frage offen, um was es sich bei diesen Kugeln handelt. Er neigt eher dazu, die kleinen Kugeln für Degenerationserscheinungen zu erklären, die Möglichkeit, daß es sich bei den großen Kugeln um Parasiten handeln könne, schließt er aber nicht aus.

Die kleinen Henkelom'schen Kugeln sind nicht identisch mit den von Thoma beschriebenen Zelleinschlüssen. Diese kleinen, durch Alaunkarmin und Eosin sich färbenden, glitzernden Pünktchen und Kügelchen, die bald einzeln, bald zu mehreren in den Kernen liegen, zuweilen umgeben von einem lichten Hof, hat auch Henkelom gesehen. Sie machen, nach Henkelom, mitunter den Eindruck, als ob sie den Zerfall des Kerns herbeiführten.

Ebenso skeptisch sprach sich auch W. Kürsteiner[1]) aus über die Natur der von ihm in den Epithelien von Papillomen und papillomatösen Krebsen (= Zottenkrebs der älteren Autoren, vgl. S. 181) gefundenen Zelleinschlüsse.

Kürsteiner härtete die Präparate in Form von feinen Serienschnitten in Alkohol, bettete sie dann in Zelloidin ein und färbte mit Hämatoxylineosin (genau nach der von Henkelom angegebenen Methode). Untersuchung der Präparate bei Ölimmersion (1/16 Leitz).

Kürsteiner fand nun als Zelleinschlüsse Gebilde, die er als fremdartig ansehen zu müssen glaubte.

Diese Gebilde lagen in Gruppen als Zelleinschlüsse, sie haben einen peripherischen, hellen Saum und einen zentralen, fast homogenen Körper, der die Eosinfarbe des umgebenden Protoplasmas annimmt. Derartige Gebilde fand Kürsteiner oft zu vielen Hunderten in einer Zelle. Außerdem fand Kürsteiner noch vereinzelte, größere Vakuolen in den Zellen von regelmäßiger Figur, die er mit den Sjöbring'schen Parasiten identifizierte, obwohl kleine Abweichungen vorhanden wären. So hat z. B. Kürsteiner eine scharfe Abgrenzung der Vakuolen niemals sehen können.

Kürsteiner läßt aber die Frage offen, um was es sich in diesen Zelleinschlüssen handelt.

Hingegen behauptete Josef Schütz[2]), der die von Sjöbring und Siegenbeck van Henkelom beschriebenen Zelleinschlüsse gleichfalls gesehen hat, daß es sich nicht um parasitäre Organismen handle, sondern um rote Blutkörperchen, die infolge eines endarteriitischen Prozesses aus den Gefäßen auswandern und in die Zellkerne eindringen, wobei sie vollständig amöboide Formen annehmen können. Die roten Blutkörperchen besitzen auch, nach Schütz, dieselben tinktoriellen Eigenschaften, wie die von Sjöbring als Jugendformen beschriebenen, parasitären Gebilde. Die Sporozysten Sjöbring's hält Schütz für Zerfallsprodukte von Leukozyten mit fragmentiertem Kern[3]).

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 130, 1892. S. 463.

[2]) Über die protozoen- und coccidienartigen Mikroorganismen in Krebszellen. Frankfurt a. M. 1890. Vgl. auch: Münchener med. Wochenschr., 1890, Nr. 28 u. 35.

[3]) Vgl. auch Ramsay Wright: The pathogenic. Sporozoa. Toronto 1890. S. v. Prowazek: Handbuch der pathogenen Protozoen. Bd. I, 1912.

Als Degenerationsprodukte von Zellen bezeichneten Borrel[1]) und Nöggerath[2]) die Sjöbring'schen Parasiten.

Sehr eingehend untersuchte dann Ribbert[3]) die Natur der in den Epithelzellen von Karzinomen gefundenen Zelleinschlüsse.

Ribbert benutzte für seine Forschungen die Hermann'sche Flüssigkeit[4]) und färbte die Präparate nach der Flemming'schen Methode[5]) sukzessive mit Safranin, Gentiana und Orange.

Die von Sjöbring beschriebenen Gebilde fand Ribbert im Zentrum und in den älteren Schichten, er hielt sie aber für degenerierte Epithelzellen oder deren Kerne. Ribbert erklärte die Entstehung dieser Gebilde folgendermaßen:

Um die zentrale Zelle (vgl. Fig. 37*a*) legt sich eine zweite zur Hälfte, oder in noch größerem Umfang herum, eine dritte folgt dann seitlich oder gegenüber usw.

Die zentrale Zelle geht eine Metamorphose ein.

Die Anlagerungen können aber, nach Ribbert, auch in anderer Weise erfolgen, aber es handelt sich hierbei nur um einen scheinbaren Einschluß: denn die kleinere Zelle liegt in einer tiefen Grube der größeren, worauf schon Steudener[6]) aufmerksam gemacht hat.

Die Metamorphose der zentralen Zelle besteht nun, nach Ribbert, darin, daß das Protoplasma sich verdichtet, trübe wird und die Zelle sich verkleinert. Die umgebenden Zellen folgen nicht nach, und es bildet



Fig. 37.
Aus H. Ribbert: Über Einschlüsse im Epithel der Karzinome.

sich ein Hohlraum (Vakuole). Das Protoplasma wird schließlich hyalin. Der Kern bleibt oft erhalten, oft aber verschmilzt er auch mit dem Protoplasma. Es wird also aus der Zelle ein homogener, rundlicher Körper, der in einer Vakuole liegt!

Diese homogen gewordene Zelle kann verschieden groß sein und auch verschiedene Formen annehmen.

Die degenerierte Zelle hat einen feinen, radiär gestreiften Rand (Fig. 37*a*), einen Stachelsaum, oder sie kann auch nach innen gestreift sein (Fig. 37*d*).

Die doppelten Konturen der Vakuolen sind, nach Ribbert, ein Produkt des Protoplasmas. Die Zelle kann auch zu einer feinen, körnigen Masse zerfallen.

Wenn die großen Zellen degenerieren, entstehen besonders große,

[1]) Arch. de méd. expérim. Paris 1890, II, p. 786.
[2]) l. c. S. 133.
[3]) Deutsche med. Wochenschr., 1891, p. 1179.
[4]) Vgl. Archiv f. mikroskop. Anat., Bd. 43.
[5]) ibidem.
[6]) Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 4, p. 188. Vgl. auch S. 240 und 267.

umfangreiche, homogene, konzentrisch angeordnete Gebilde, die Sjöbring für parasitäre Entwicklungsstufen hielt.

Auch die von Sjöbring als Jugendformen des Parasiten beschriebenen, rundlichen, kleinen Körperchen in einer großen Zelle (vgl. S. 623) hat Ribbert in einem Blasenkarzinom gesehen, niemals aber die von Sjöbring als „Sporen" bezeichneten, sichelförmigen Gebilde.

Die in der Zelle liegenden großen und kleinen Vakuolen, oft 2—5, hält Ribbert für Produkte von Kernmetamorphosen[1], bei denen eine Verklumpung des Chromatins und ein Zusammenfließen in homogene Tropfen stattfinden.

Der Kern kann auch allein schrumpfen, dann erscheint an seiner Stelle eine Vakuole, welche auch aus einer blasigen Aufquellung der Kerne entstehen kann, ein Umstand, auf den schon Virchow[2] aufmerksam gemacht hat. Die Kerne können auch eine unvollkommene Mitose[3] (Riesenkerne = Riesenmitose) zeigen, die vielleicht auf eine ungenügende Ernährung zurückgeführt werden könnte, wie es bei älteren Zellen öfters der Fall zu sein pflegt.

Auch Nöggerath[4] fand in den Zellen ähnliche Gebilde wie Sjöbring, neben den größeren, kleinste, ganz wasserhelle Kügelchen (Zysten mit eingeschlossenen Sporen nach Sjöbring). Aber ebenso, wie Ribbert, erklärt auch Nöggerath die Sporenzyste als ein Degenerationsprodukt der Zelle resp. des Kerns.

Fabre-Domergue[5] hielt die von Sjöbring beschriebenen Gebilde für identisch mit den von Thoma beobachteten. Er sieht aber diese Einschlüsse für Hefepilze[6] und nicht für Sporozoen an.

Späterhin hat dann Sjöbring[7] wieder Krebsparasiten beschrieben, die er zu den Rhizopoden, speziell zu den Foraminiferen zählte (vgl. S. 591 u. 597), während die früher beschriebenen Parasiten von Sjöbring als Mikrosporidien resp. Sporozoen angesehen wurden.

Sjöbring nennt die von ihm gefundenen Gebilde Rhizopodeida (rhizopodenähnlich) und will eine Kultur dieser Parasiten aus einem Mammakarzinom am 13. April 1901 auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie demonstriert haben.

Wir haben schon erörtert, daß, nach Ansicht der bedeutendsten Zoologen, eine Reinkultur von Protozoen bisher keinem Forscher geglückt ist (vgl. S. 595). Die Amöbenkulturen von Zaubitzer (vgl. S. 596) waren mit Bazillen vergesellschaftet. Die Kokzidienkulturen von Bose (vgl. S. 620) sind auch nicht ganz einwandfrei. Wir werden deshalb auch allen Grund haben, gegenüber diesen Sjöbring'schen Reinkulturen von Rhizopoden skeptisch zu sein.

Auch von diesen Parasiten glaubte Sjöbring den ganzen Entwicklungsgang beobachtet zu haben.

Die Rhizopodeida entwickelt sich aus der von Sjöbring zuerst beschriebenen Sarkodeform (vgl. S. 623 u. Fig. 38 *a*), die eine strukturlose, kaum vom Fett zu unterscheidende Masse darstellt.

Beim Heranwachsen wird die Sarkode kugelförmig mit einem feinen,

[1]) Vgl. auch S. 459.
[2]) Virchow's Archiv, Bd. I, Tafel II, Fig. 5.
[3]) Vgl. S. 413, 467 ff. [4]) l. c. S. 433. [5]) l. c. S. 373.
[6]) Vgl. Comptes rend. du Congrès de Chirurgie, 1891, und in mehreren Arbeiten der Comptes rend. de la Société de Biologie, 1892.
[7]) Über Krebsparasiten: Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 65, 1902, S. 93 mit 1 Tafel.

kutikularen Saum an der freien Fläche. Die Sarkoden lehnen sich gern an Fettkugeln an.

Die freien Sarkodeformen haben in ihrem Innern vakuolenähnliche Gebilde (vgl. Fig. 38*b*).

Die Sarkoden haben, nach Sjöbring, die mannigfachsten Formen, und zeigen oft mitosenähnliche Erscheinungen. Aus diesen Pseudomitosen (vgl. Fig. 39) entstehen nun, nach Sjöbring, die Pianese-

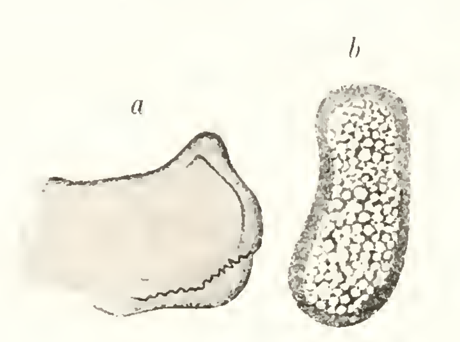


Fig. 38.
a Kolloidverwandelte Sarkodeformen. Die Wellenlinien bilden die Anlegungsflächen zweier Sporophoren. *b* Plasmodium mit vakuolisiertem Endosark.



Fig. 39.
Pseudomitosen. Sarkodeformen, deren Chromatin in kurzen Schleifen und Körnern erscheint, und die Mitosen vortäuschen können.

Aus Sjöbring (Krebsparasiten: Arch. f. klin. Chir., Bd. 65, Taf. 11).

Plimmer'schen Gebilde[1], die er übrigens nicht für Hefezellen hält. Diese Gebilde sind kolloidartige, stark glänzende, färbbare Kügelchen.

Dann findet eine Entwicklung der Sarkoden zu Pseudoplasmodien statt (entspricht, nach Sjöbring, der Phase der Schizogenie der Sporidien resp. Amöbosporidien)[2].

Es bildet sich eine große Menge schlauchförmiger „Sporophoren", die sich später in gestielte Zellen umwandeln. Auch die Tochterzellen können sich nach dieser Art vermehren, wodurch oft große, vielverzweigte Pseudoplasmodien entstehen. Diese Gebilde haben, nach Sjöbring, große Ähnlichkeit mit der Ophryozyste Bütschli s. Schneider, sind aber nicht, wie Pfeiffer angenommen hat, identisch mit den Amöbosporidien (vgl. S. 583).

In den Reinkulturen fand Sjöbring noch Gebilde, die sich mit Anilinblau färbten. Diese hielt er jedoch für invaginierte Gewebszellen, die er als die Mutterform der rhizopodenartigen Parasiten ansieht.

Sjöbring studierte nun auch noch eingehend die Biologie der Rhizopoden, von denen wir bereits einen kurzen Abriß gegeben haben (vgl. S. 592).

Nach Sjöbring hat jede Spezies ihre konstante Bauart. Es gibt spiralig gebaute, offene und geschlossene Formen. Die offenen sind am charakteristischsten. Sjöbring gibt dann noch eine genauere Beschreibung des feineren Baues, besonders der Kammern, bei denen der Kern aktiv tätig ist.

Der Sporulationsvorgang ist, nach Sjöbring, folgender: Es wird eine Brut in Gestalt von kleinen, zarten Blasen im zentralen Teil

[1]) Wir kommen noch späterhin auf diese Gebilde zurück.
[2]) Vgl. auch S. 583, 585, 602 usw.

gebildet, die später durch die Windungen der „Schnecke" hindurchschlüpfen, bis sie schubweise nach außen entleert werden.

Dieser Vorgang findet periodisch statt.

Die Sporen sind spindelförmig (Amöben- und Malariasporen ähnlich) und teilen sich noch in feinste, färbbare Pünktchen.

Neben diesen rhizopodenartigen Gebilden fand Sjöbring noch Pseudogeißelformen (phylogenetisch den Chromatinfaden des mitotischen Zellkerns darstellend)[1], die ihre eigene Entwicklung haben und den Polimitusformen der Hämozytozoen ähnlich sind.

Die von Sjöbring beschriebenen Parasiten haben nun nicht eine konstante Form, sondern weisen mannigfache Variationen auf. Sjöbring erklärt dies dadurch, daß die reproduktiven Funktionen des Parasiten sich von den vegetativen fast vollständig emanzipiert haben. In den Kulturen wäre, nach Sjöbring, nur eine Entwicklungsphase der Parasiten vorhanden, die durch die Färbeflüssigkeit, die gleichsam als Entwickler dient, sichtbar gemacht wird. Die Plasmodien kommen, nach Sjöbring, niemals im fertigen Krebsgewebe vor, sondern nur in den wenig affizierten Drüsen.

Ferner fand Sjöbring „radiär strukturierte Gebilde", die allerdings sehr selten vorkämen.

Diese Formen betrachtet Sjöbring als eine Hemmungsbildung der Pseudogeißelformen, wobei in den nekrobiotisch als Restkörper zu bezeichnenden Zelleib nach dem Heraustreten der Kernbestandteile eine Ausscheidung von Kristallen (Fettsäuren?) stattfindet.

Die „Zelleinschlüsse" haben, nach Sjöbring, große Ähnlichkeit mit den Amöbosporidien, unterscheiden sich aber von diesen durch das Fehlen der Enzystierung bei der Sporogenie, auch haben die von Sjöbring beschriebenen Parasiten keine sichelförmigen Sporen, obwohl er früher solche beobachtet haben wollte.

Nachdem nun aber Ribbert derartige Sporen nicht gefunden hatte (vgl. S. 627), glaubte Sjöbring, daß die von ihm als Sporen bezeichneten, sichelförmigen Gebilde an und in den Kernen, die an Flächen angeschmiegten, kolloidverwandelten Sarkodeformen wären.

Wie wir schon erwähnt haben, zählte Sjöbring die späterhin von ihm gefundenen Organismen zu den Rhizopoden resp. Foraminiferen. Sie bilden aber eine Unterabteilung derselben, auf noch niederer Stufe stehend. Wegen ihrer nahen Beziehungen zum Fett nannte Sjöbring sie „Pimelodea"[2]).

Sjöbring unterscheidet zwei Ordnungen bei den Pimelodea: 1. Rhizopodiida, 2. Sporidiida (mit Mondsichelformen).

Die Krebsschmarotzer reiht nun Sjöbring in die Ordnung der Rhizopodiida ein, bei denen er noch ein Genus „Strombodes"[3]) unterscheidet.

Als Beweis dafür nun, daß die von ihm beschriebenen Parasiten die wirklichen Krebserreger wären, impfte Sjöbring Mäusen seine Reinkulturen ein, und er will nach 6—8 Monaten Tumoren erzeugt haben von atypischem, epithelialem Bau.

Kurz bevor Sjöbring seine als „Pimelodea" beschriebenen Organismen veröffentlichte, hatte ein amerikanischer Forscher — R. Gay-

[1]) Vgl. auch S. 417.

[2]) *πιμελή* Fett.

[3]) *στρόμβος* gewundenes Schneckengehäuse.

lord[1]) — Zelleinschlüsse beschrieben, die ähnliche Beziehungen zum Fett hatten, wie die Sjöbring'schen Parasiten.

Gaylord stellte seine Untersuchungen an frischen Präparaten an. Er fand sehr kleine, glänzende Kügelchen, die wie Fettkügelchen aussahen, aber kein Fett waren (Osmiumfärbung negativ!). Diese Gebilde wachsen, bekommen Granula, strecken Pseudopodien aus, es bildet sich ein Kern, und schließlich verwandeln sie sich in einen Sack mit Sporen.

Gaylord folgerte aus diesem Befunde, daß die sog. fettige Degeneration der Karzinomzellen, deren Erklärung, wie wir gesehen haben, früheren Autoren große Schwierigkeiten verursachte[2]), ihre Entstehung dem Vorhandensein verschiedener Formen dieser Organismen zu verdanken hat, die man bisher irrtümlich für Fetttröpfchen gehalten hätte.

Die im Zentrum der Karzinome vorhandene Krebsmilch[3]) stellt, nach Gaylord, oft Reinkulturen dieser Parasiten dar, die er zu den Protozoen zählt, ohne sie jedoch näher zu klasifizieren.

Wir haben die Sjöbring'schen Befunde hier bei der Sporozoentheorie erörtern müssen, weil Sjöbring zuerst seine Organismen für Sporozoen hielt, die sich dann zu Rhizopoden entwickeln.

Nach unseren jetzigen Kenntnissen von den Protozoen ist es fast ausgeschlossen, daß dies geschehen kann, da, wie wir gesehen haben, die Sporozoen und die Rhizopoden selbständige, große Klassen der Plasmodromen bilden. Außerdem haben wir auch schon unsere Bedenken gegen die Reinkulturen von Protozoen ausgesprochen. Damit würden auch die mit solchen Kulturen angeblich erzielten, positiven Impfresultate hinfällig werden. Ferner hat Sjöbring so mannigfache Formen gesehen und beschrieben, daß man Zweifel hegen kann, ob es sich wirklich um Parasiten handelt, da diese doch meist eine konstante Form zeigen. Wir werden noch späterhin Gelegenheit haben, allgemein auf diese Parasitenbefunde zurückzukommen.

In ähnlicher Weise wie Sjöbring, glaubte auch P. Foa[4]) den ganzen Entwicklungsgang eines Parasiten in der Krebszelle beobachtet zu haben, den er zu den Kokzidien zählte.

Foa fand diese Gebilde im Protoplasma der Krebszelle, hauptsächlich in Mammakarzinomen, wo sie, allerdings nicht sehr zahlreich, zu beobachten sind.

Foa härtete die Schnitte in Sublimat oder Alkohol, färbte mit Safranin, in Verbindung mit Hämatoxylin, und dann schwach orange.

Es färbt sich dann der Zellkern mit Safranin, das Protoplasma mit Orange, während die parasitären Körperchen nur durch Hämatoxylin blau gefärbt werden.

Foa wollte nun folgende Stadien eines Entwicklungsganges dieser von ihm als parasitär angesehenen Gebilde verfolgt haben.

I. Stadium: Man sieht sehr kleine, runde, bläschenförmige Körperchen im Protoplasma der Krebszelle mit einem sehr feinen Protoplasma, umgeben von einer doppelt konturierten Kapsel. Das ganze Gebilde hat etwa die Größe eines Zellkerns.

[1]) Americ. Journ. of the med. Sc. Mai 1901.

[2]) Vgl. S. 156, 451 usw.

[3]) Vgl. S. 152 f.

[4]) Sopra alcuni corpi inclusi nelle cellule cancerose: Gazzeta med. di Torino 1891, No. 36 und: Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XII, 1892, p. 185—192, Taf. II und III. Arch. per le Scienze med., T. XVIII, p. 253. Arch. ital. de biol., T. XX, Fasc. 1. Vgl. auch 11. med. internat. Kongreß, 1891.

II. Stadium: Das Gebilde wächst, das Protoplasma verschwindet, es bildet sich eine homogene Zyste mit einem Zentralkörperchen und feinen, von der Peripherie nach dem Zentrum verlaufenden Fäden. Das ganze Körperchen sieht dann wie eine Kokarde oder Rosette aus.

III. Stadium: Das Zentralkörperchen schwillt an, im Kerngebilde treten feine Punkte auf, und schließlich zerfällt das ganze Gebilde in viele, homogene, stark lichtbrechende Körperchen, die, nach Foa, vielleicht „Sporen" sein könnten.

Der Kern der Krebszelle wird beim Wachsen des Parasiten zur Seite gedrängt.

Auffallend ist allerdings in den Abbildungen Foa's die blaß violette Färbung des Kerns der Krebszelle, im Gegensatze zu den intensiv blau gefärbten Zelleinschlüssen.

Foa bemerkt noch, daß nur der jugendliche Parasit sich mit Hämatoxylin färben läßt, im reifen Stadium hingegen wird der Parasit nur durch Eosin oder Orange gefärbt.

Auf diese Metachromasie, d. h. auf die Färbemethode, durch welche Parasiten von den Zellkernen unterschieden werden können, legte Foa das größte Gewicht.

Außerdem glaubte Foa die Beobachtung gemacht zu haben, daß dort, wo viel Karyokinesen lagen, wenig Parasiten zu finden waren und umgekehrt. Eine einheitliche Form der Parasiten hat Foa auch nicht gefunden, er glaubt, daß der Parasit verschiedene Varietäten hätte.

Foa hatte nur diesen Färbungsunterschied zwischen Zelleinschlüssen und Zellkern als Beweis für die parasitäre Natur der ersteren angegeben. Reinkulturen sind ihm nicht gelungen, Impfexperimente hat er nicht vorgenommen.

Nun behauptete Stroebe[1], daß die von Foa als Parasiten angesehenen Gebilde identisch wären mit den Chromatinkörperchen von Klebs, deren Entstehungsweise wir an einer anderen Stelle bereits auseinandergesetzt haben[2].

Wir haben auch schon früher erwähnt[3], daß Stroebe oft Trümmer von Leukozyten, die in die Krebszelle eingedrungen waren, beobachtet hatte, in Gestalt glänzender, durch Safranin scharf rot gefärbter, homogener Tropfen und Schollen.

Diese Leukozytenreste hätten, nach Stroebe, große Ähnlichkeit mit den Parasiten Foa's.

Fabre-Domergue[4] fand zwar in den Präparaten Foa's die beschriebenen Gebilde — den rot gefärbten Zellkern und die blauen Zelleinschlüsse, aber, daß die letzteren direkt mit dem Protoplasma zusammenhängen, konnte er nicht bestätigen. Die Foa'schen Einschlüsse entsprechen morphologisch mehr einem Kern, als einer Zelle!

Wie schon erwähnt, begründete Foa seine parasitäre Theorie hauptsächlich damit, daß er in der Krebszelle zwei Arten chromatophiler Substanz fand: die saphranophile betrachtete er als den Zellkern, die hämatoxylophile hielt er für den Parasiten.

Nun haben wir aber schon an einer anderen Stelle auseinandergesetzt[5], daß auch in der normalen Zelle verschieden färbbare

[1]) Beiträge z. pathol. Anatomie, 1892, Bd. 11, Heft 1.
[2]) Vgl. S. 432 ff. [3]) Vgl. S. 435. [4]) l. c. S. 373.
[5]) Vgl. den Abschnitt: Zelltheorien, S. 410 ff.

Substanzen vorkommen. Wir erinnern nur an die Bioblasten Altmanns[1], an das Chromatin und Achromatin Flemming's[2], an die kyanophile und erythrophile Kernsubstanz Auerbach's[3] usw.

Außerdem hat auch Kosinsky[4] nachgewiesen, daß die Zelle sich, je nach ihrem Alter, verschieden färbt.

Auch wir haben bereits auf die Veränderung der Farbaufnahme bei der alternden resp. degenerierenden, normalen Zelle hingewiesen[5].

Julius Steinhaus[6] machte ganz besonders auf das veränderte Färbungsvermögen der degenerierenden Krebszelle aufmerksam, hauptsächlich in Hautkarzinomen. Die degenerierten Zellen liegen oft in einem Hohlraum und haben eine radiäre Randausstrahlung (Protoplasmafaserung!). Steinhaus hält die Foa'schen Gebilde für modifizierte Epithelzellen.

Wir ersehen jedenfalls, daß das verschiedene Färbungsvermögen zwischen Zelleinschlüssen und Zellbestandteilen allein, in keiner Weise maßgebend sein kann für die parasitäre Natur der ersteren, wenn nicht noch zwingendere Beweise dafür angeführt werden können.

Während Thoma und Foa hauptsächlich Zelleinschlüsse aus Epitheltumoren der Haut als parasitäre Gebilde beschrieben, glaubte Sondakewitsch[7] auch in Drüsenkarzinomen derartige Gebilde gefunden zu haben, die er gleichfalls als Parasiten aus der Reihe der Sporozoen anspricht.

Sondakewitsch härtete seine Präparate in der ersten Zeit in Alkohol, späterhin in Osmiumsäure. Er fand runde, oder ovale, helle, intrazellulär liegende Gebilde als scharf konturierte Vakuolen von der Größe eines Zellkerns.

Der Zellkern wird zur Seite gedrängt und nimmt Sichelform an.

Im Innern dieser Vakuolen finden sich mit Hämatoxylin färbbare Körperchen verschiedener Gestalt, bald sichel-, bald stern-, bald rosettenförmig. Dann solche mit radiärer, feiner Streifung und stäbchenförmige, leicht gebogene Gebilde mit Anschwellungen an beiden Enden.

Diese Gebilde hielt Sondakewirtsch für Parasiten. Er fand auch eingekapselte Formen an den Randpartien mit Erscheinungen der Segmentierung, die er als einen Vermehrungsvorgang durch Sporulation auffaßt.

Vom Zellkern unterscheiden sich diese Gebilde durch das Verhalten gegen Hämatoxylin. Die Zelleinschlüsse werden violett gefärbt, der Kern blau.

Ähnlich wie Sjöbring, glaubte auch Sondakewitsch verschiedene Entwicklungsstadien des Parasiten beobachtet zu haben:

Im I. Stadium erscheint der Parasit als eine rundliche Kolloidmasse.

[1]) Vgl. S. 110. [2]) Vgl. S. 412. [3]) Vgl. S. 413.
[4]) Zentralbl. f. allg. Pathologie, 1892, p. 145ff.
[5]) Vgl. S. 118.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 127, 1892, S. 175.
[7]) Recherches sur le parasitisme intracellulaire et intranucléaire chez l'homme (Annales de l'Inst. Pasteur, 1892, p. 145); Parasitisme intracellulaire des néoplasies cancéreuses (Annales de l'Inst. Pasteur, T. VI, 1892, p. 517). Über Erscheinungen der Metachromasie, welche von den in Carcinomzellen parasitierenden Sporozoen manifestiert werden (Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XIII, 1893, p. 451).

Im II. Stadium entwickelt sich ein Kern, und es findet eine Kernteilung statt.

Die Zelleinschlüsse sind von einer doppelten, konturierten Kapsel eingehüllt.

Das Wachstum der Parasiten vollzieht sich zunächst als kernlose Form von kolloidem Aussehen, wobei die Gestalt homogen oder radiär, oder rosettenförmig sein kann.

Diese kernlosen Formen hielt Soudakewitsch für Jugendzustände von Sporozoen.

Es gibt aber auch kernhaltige Arten mit den allerverschiedensten Formen (stern-, sichel- oder strahlenförmig), die stark färbbare Granula enthalten. Durch das Wachstum des Parasiten wird die Zelle ausgedehnt, die Kapsel platzt, und die Sporen werden frei.

In einzelnen Zellen fand Soudakewitsch oft viele Parasiten; er spricht von einer „Infection multiple" der Zelle.

Diese von Soudakewitsch als parasitär angesehenen Gebilde sind unzweifelhaft identisch mit den von Foa beschriebenen. Auch Soudakewitsch stützt sich hauptsächlich auf die Verschiedenheit der Färbung zwischen Zellkern und Zelleinschlüssen gegenüber Hämatoxylin.

Einen warmen Anhänger fand Soudakewitsch in Metschnikoff[1]), der diese Befunde bestätigte und für Kokzidien erklärte, obwohl eine gründliche Untersuchung nicht stattgefunden hatte; denn kurz nachher setzte er noch hinzu: „Comme dans ces tumeurs on ne trouve qu'un nombre limité de stades qui ne résument point le développement complet des coccidies, il faudrait rechercher ce que deviennent les parasites en dehors de l'organisme malade."

Hingegen erklärte sich Borrel[2]) als entschiedener Gegner der von Soudakewitsch und den anderen bisher erwähnten Autoren ausgesprochenen Theorie von der parasitären Natur der beobachteten Zelleinschlüsse.

„Pour ma part", sagt Borrel (S. 13), „je n'ai rencontré que deux fois de véritables parasites dans l'examen de plus de cent tumeurs d'origine diverses."

Soudakewitsch will aber immer derartige Parasiten gefunden haben. Borrel behauptet nun (S. 26): „Soudakewitsch a donné des figures qu'il considère comme parasites et qui présentent des filaments radiaires; je me demande, si ce ne sont pas des éléments cellulaires semblables à ceux que j'ai décrits dans la première partie de ce travail."[3])

Borrel glaubte, daß es sich bei den von Soudakewitsch beschriebenen Zelleinschlüssen um endogene Zellen gehandelt hätte, die leicht mit Kokzidien verwechselt werden könnten.

Als charakteristisch für die endogene Zellbildung[4]) hebt Borrel folgendes hervor:

1. Der Kern der Krebszelle, in welcher die endogene Zelle sich befindet, wird nie zur Seite geschoben, hat deshalb auch nie eine Sichelform.

[1]) Annales de l'Institut Pasteur, 1892, S. 158. Brit. med. Journ. 10. Dez. 1892, und: Revue génér. des Sc., T. III, 1892, p. 629.

[2]) Evolution cellulaire et parasitisme dans l'épithélioma. Thèse Montpellier, 1892, 30 S. und 2 Tafeln, und: Arch. de méd. expérim., T. II, 1890, p. 786.

[3]) Wir kommen noch späterhin auf diese Gebilde zurück.

[4]) Vgl. auch S. 117, 240 und S. 626.

2. Ein großer Kern in der endogenen Zelle spricht gegen Parasiten.
3. Der Kern im Parasiten ist immer klein und unterscheidet sich wesentlich von dem der Epithelialzellen.

Nach Korotneff[1]) nun wäre diese Behauptung Borrel's durchaus nicht richtig, denn auch bei Kokzidien finden sich, wie Thélohan[2]) beobachtet hat, oft sehr große Kerne (vgl. auch S. 604).

Korotneff, der ein eifriger Anhänger der parasitären Theorie der Krebsbildung ist, glaubte, daß Borrel Sporozoiten als endogene Zellen beschrieben hätte.

Borrel war der Ansicht, daß die endogene Zellbildung durch folgenden Umstand zustande käme:

„La division du protoplasma ne suit pas toujours la division du noyau; il en resulte la formation de grandes cellules à noyaux bourgeonnants ou multiples; ou bien la division du noyau étant produite, une partie seulement du protoplasma de la cellule-mère s'isole autour d'un lobe du noyau dans l'intérieur de la cellule primitive. Il en resulte une formation endogène!"

Aber Korotneff bezweifelt diesen Vorgang; er glaubt, daß Borrel vielleicht eingewanderte Mesoblastenelemente für Krebszellen angesehen hätte, bei denen Fragmentierungsprozesse des Kerns vorkämen.

Trotzdem hielt Borrel[3]) bis in die Neuzeit hinein an seiner Auffassung fest, daß es sich bei den Befunden von Soudakewitsch um keine parasitären Einschlüsse handelte, er glaubte, daß die Färbungsmethode von Soudakewitsch für Schleim spräche, und nicht für Parasiten!

Die bisher als Parasiten gedeuteten Gebilde lagen entweder im Kern, oder im Protoplasma der Krebszelle.

Einen Schritt weiter gingen Podwyssotzki und Sawtschenko[4]), indem sie, sowohl intrazellulär, als auch extrazellulär, Parasiten beim Krebs gefunden haben wollten, die sie als Sporozoen, speziell als Kokzidien ansahen.

Die Präparate wurden in Flemming'scher Lösung fixiert, mit aniliertem Safranin gefärbt und dann mit Alkohol unter Zusatz von Pikrinsäure gewaschen.

Gefunden wurden die angeblichen Parasiten hauptsächlich in Mamma- und Hodenkarzinomen, aber niemals im Zellkern, wie es bei den Sjöbring'schen Befunden der Fall war, sondern nur im Protoplasma der Krebszellen und in den Lymphspalten.

Die intrazellulär gelegenen Parasiten sind kleine, abgekapselte Körperchen von sichelförmiger Gestalt, mit homogenem Protoplasma und mehreren rundlichen Chromatingranulis.

Die extrazellulär gelegenen sind voluminöser und erscheinen, entweder als Sporozysten, oder als freie Parasiten von kleineren Dimensionen.

Als Beweis für die parasitäre Natur dieser Gebilde führen die Autoren nur die sichelförmige Form an, die für die Sporozoen resp. Kokzidien

[1]) l. c. S. 588.
[2]) Sur les Sporozoaires indéterminés, parasites des poissons (Journ. de l'Anatomie et de la Physiol., 1892).
[3]) Les théories parasitaires du Cancer (Annales de l'Institut Pasteur, 1901, No. 2).
[4]) Über Parasitismus bei Carcinomen nebst Beschreibung einiger in den Carcinomgeschwülsten schmarotzenden Sporozoen (Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XI, 1892, p. 491—500, 532—538, 559—565 und 2 Tafeln (Taf. VII und VIII).

charakteristisch wäre (vgl. auch S. 603). Die Sporozoen selbst sehen die Autoren allerdings nicht als die eigentliche Ursache der Krebsbildung an, sie beschleunigen nur den Zerfall der Geschwulst und vergiften den Körper durch Bildung von Toxinen.

Foa[1]) nun behauptete, daß ähnliche Bilder, wie sie Podwyssotzki und Sawtschenko beschrieben haben, auch in embryonalen Zellkernen vorkämen und beruft sich auf die Beobachtungen von Cornil[2]), der derartige „Sicheln" bei Kernzerfall beobachtet hatte. Da nun die beiden Autoren angaben, daß sich die sichelförmigen Gebilde wie Chromatin färbten, so liegt die Annahme nahe, daß diese Gebilde vom Kern stammen, da die färbbare Substanz des Zellkerns aus Chromatin besteht (vgl. auch S. 417).

Auch Fabre-Domergue[3]) hielt diese Parasiten für Zerfallsprodukte des Kerns, während Kürsteiner[4]), der im Protoplasma der Epithelien eines Papilloms Gebilde mit 60—100 Körperchen, ähnlich den von Podwyssotzki und Sawtschenko beschriebenen Sporozysten gesehen hat, die Frage offen läßt, um was es sich hier handelt.

Bei allen bisher beschriebenen, angeblich parasitären Einschlüssen hat ein direkter Beweis für die parasitäre Natur dieser Gebilde und ihrer Beziehungen zur Krebsentstehung nicht erbracht werden können. Entweder beriefen sich die Autoren nur auf die morphologische Ähnlichkeit der Zelleinschlüsse mit Sporozoen (Thoma, Podwyssotzki und Sawtschenko), oder auf das verschiedene Färbungsvermögen zwischen Zellkern und parasitären Einschlüssen (Foa), oder man glaubte Reinkulturen und positive Impfresultate (Sjöbring) erzielt zu haben. Jeder Autor hat aber etwas anderes gesehen und beschrieben, und jeder war nun imstande, einen von den drei genannten Faktoren als Beweis für die Richtigkeit seiner Behauptung heranzuziehen.

Eine konstante Form, wie sie sonst den Sporozoen eigen ist, hat kein Autor als Zelleinschluß gesehen, und der morphologische Beweis reicht in keiner Weise aus zur Annahme parasitärer Organismen, da wir gesehen haben, welch mannigfache Formen (auch Sicheln und Schleifen!) bei der Karyokinesis des normalen Zellkerns zustande kommen[5]).

Trotz aller Einwände verteidigte besonders Podwyssotzki[6]) die parasitäre Natur der von ihm beschriebenen Gebilde. Aber alle angeführten Gründe können wir nicht für stichhaltig halten, um so weniger, als, wie wir gesehen haben (vgl. S. 621), dieser Autor auch Distomeeneier für Kokzidien gehalten hat.

Trotzdem beschrieb späterhin auch Vitalis Müller[7]) derartige extra- und intrazellulär gelegene Parasiten in Krebstumoren, die mit den von Podwyssotzki und Sawtschenko beobachteten Gebilden große Ähnlichkeit hatten.

Müller will folgende drei Formen von Parasiten, die er allerdings nur allgemein als Protozoen bezeichnet, in Krebsgeschwülsten (Uternskarzinomen) beobachtet haben:

[1]) Arch. ital. de Biol., T. XX, Fasc. I.
[2]) Arch. de physiol., 1886, p. 310.
[3]) l. c. S. 373.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 130 (vgl. auch S. 625).
[5]) Vgl. S. 417.
[6]) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XII, p. 551; ibidem, Bd. XV, 1894. La Presse méd., 1896, Nr. 18.
[7]) Arch. f. Gynäkol., Bd. 48, 1895, p. 361.

1. Vereinzelte Zysten mit heller, doppeltlichtbrechender Membran (inzystierte Protozoen);
2. kleinere, extrazellulär gelegene Zysten und Kapseln (Dauerzysten der Protozoen-Sporozysten Podwyssotzki's);
3. nicht inzystierte, intrazelluläre Gebilde von verschiedener Form, aus Plasma und Kernsubstanz bestehend.

Hingegen gab Sawtschenko späterhin zu, daß er in bezug auf die bisher von ihm als Sporozoen gedeuteten Gebilde sich im Irrtum befunden hätte; ganz besonders träfe dieser Irrtum bei den extrazellulär gelegenen Formen zu.

Durch weitere Untersuchungen glaubte jedoch Sawtschenko[1]) noch eine andere Art von Sporozoen in Krebsgeschwülsten gefunden zu haben. Allerdings stützt sich Sawtschenko auch bei diesen weiteren Forschungen nur auf die morphologische Ähnlichkeit der von ihm beschriebenen Gebilde mit Sporozoen. Die Parasiten lagen stets im Protoplasma der Zelle, der Zellkern war beiseite gedrückt. Die Parasiten stellen froschlarvenähnliche, intravakuoläre Körperchen dar mit Bewegungsfähigkeit! Man findet oft Kopf und Schwanz desselben Parasiten in verschiedenen Zellen (Wanderung!).

Der Lebensgang dieser Parasiten ist nun, nach Sawtschenko, folgender:

Die Körperchen kapseln sich zu rundlichen Räumen ein. In der Umgebung im Protoplasma treten kleine, runde, vakuolenähnliche Dinge auf, die im Innern ein punktförmiges Körperchen enthalten. (Eier der Froschlarven!) Oft sieht man 40—50 derartige Gebilde, die Sawtschenko als Sporozysten ansieht. Teilweise haben sie Froschlarvenform. Jeder einzelne Keim ist mit eigener Kapsel versehen. Die großen, runden Parasiten bieten bei ihrer Teilung ein rosettenähnliches Flächenbild.

Beim Zerfall der Sporozysten bilden sich multiple Vakuolen (Physaliphoren). In diesen sah Sawtschenko eigentümliche, zellartige Gebilde mit einem Protoplasma, in welchem 2—4 sichelförmig gekrümmte, aus chromatischer Substanz bestehende Stäbchen lagen, welche an jedem ihrer zugespitzten Enden ein intensiv gefärbtes Körnchen trugen. Dieses Stadium der „Sporenbildung" ist, nach Sawtschenko, für Sporozoen charakteristisch!

Diese Sporen können sich nun zu froschlarvenähnlichen Parasiten entwickeln, oder sie wandern aus und lassen leere Vakuolen zurück.

Welcher Abteilung von Sporozoen dieser Parasit angehört, teilt Sawtschenko nicht mit, auch läßt er die Frage, in welchem Verhältnis dieser Parasit zur Epithelwucherung steht, unentschieden. Jedenfalls fand Sawtschenko den Parasiten niemals in Zellen, welche in Teilung begriffen waren.

Die Parasiten Sawtschenko's gleichen am meisten denen von Sjöbring, nur daß erstere im Protoplasma der Zelle, letztere im Kern liegen!

Die Arbeiten Sawtschenko's zeichnen sich durch genaue Beobachtung und korrekte Beschreibung aus, so daß selbst Gegner der parasitären Theorie sich veranlaßt sahen, auf Grund dieser Mitteilungen der Frage, ob die beschriebenen Gebilde wirklich Parasiten wären, näher zu treten.

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol., 1893, Bd. XII, Nr. 1, mit Abbildungen, und: Bibliotheca medica, 1895, Abt. D, Heft IV.

Schon vor Sawtschenko hatte Vedeler[1]) ähnliche Zelleinschlüsse beschrieben, die er für Mikrosporidien hielt.

In Schnittpräparaten, die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt waren, fand er ganz kleine, punktförmige Körperchen, eingeschlossen in dem eosingefärbten Protoplasma. Diese Gebilde werden allmählich größer und dunkelblau und teilen sich in größere und kleinere Körperchen. Das Ganze sieht wie eine durchscheinende Blase aus, die angefüllt ist mit gelblichen und bräunlichen Punkten, die Vedeler für Sporen hielt.

Auch Stroebe[2]) hielt die von Sawtschenko als Sporozysten beschriebenen Gebilde ganz sicher für Sporozoen. Die froschlarvenähnlichen Gebilde mögen ja vielleicht kolloidartig entartetes Protoplasma, oder eingeschlossene Leukozyten sein, aber der Beweis hierfür läßt sich nicht erbringen.

Stroebe glaubt sogar, daß es möglich sein wird, aus der Zahl der in den Vakuolen befindlichen, sichelförmigen Sporen die Art der Sporozoen näher zu bestimmen (vgl. auch S. 602).

Auch Borrel[3]), der sich den bisherigen Parasitenbefunden gegenüber ablehnend verhielt, war der Ansicht, daß die Sawtschenko'schen Gebilde doch große Ähnlichkeit mit Parasiten hätten.

Trotzdem glaubte Borrel, daß es sich hierbei um eine atypische Entwicklung der „sphère attractive" eines Zellteils des Archoplasmas handle; denn in den Spermatozoen des Meerschweinchens hat Borrel dieselben Gebilde gefunden, ebenso Bromann[4]) in der Spermazelle des Bombinator igneus und Heidenhain[5]) in den großen Zellen des Knochenmarks beim Kaninchen.

Borrel war der Ansicht, daß das Archoplasma und die Zentrosome[6]) vielfach Veranlassung zur Verwechslung mit Parasiten gegeben hätten.

Unter den englischen Forschern studierte hauptsächlich Ruffer[7]) die als Parasiten gedeuteten Zelleinschlüsse in Krebsgeschwülsten. In einer Reihe von Arbeiten, zum Teil mit Walker und Plimmer, kam er zu dem Ergebnis, daß die von den Forschern als charakteristisch für Parasiten angesehenen Sichelformen durch chromatische Degeneration der Krebszellenkerne entstehen.

Ruffer und seine Mitarbeiter glaubten, in ähnlicher Weise wie Foa (vgl. S. 630), in dem abweichenden Verhalten der Parasiten- und Zellkerne Farbstoffen gegenüber, ein Unterscheidungsmittel zwischen Zelle und Parasiten gefunden zu haben.

Ruffer benutzte zu seinen Untersuchungen nicht Leichenteile, sondern frische Präparate in Krebssaft, härtete sie in Alkohol, fixierte

[1]) Norsk Mag. for Laeger, 1891, S. 539 und 1892, Nr. 6.

[2]) Zentralbl. f. allg. Pathologie, 1894, Bd. V, p. 11.

[3]) l. c. S. 634.

[4]) Anatomischer Anzeiger, 1900.

[5]) Arch. f. mikroskop. Anatomie, 1894, Bd. 18.

[6]) Vgl. über die Bedeutung der Zentrosome, S. 419 und 466.

[7]) Brit. med. Journ., 16. Juli 1892; 5. Nov. 1892; 10. Dez. 1892. The so-called parasitic protozoa of mammary cancer: Lancet, 1893, II, p. 1476. Recent researches on protozoa and disease: Brit. med. Journ., 1893, p. 825. Psorosperms and cancer: Lancet, 1893, p. 273. On protozoa and cancer: Transact. of the Pathol., Soc. of London, 1893, XLIV, p. 209. Vgl. auch XI. internat. med. Kongreß. Rom 1894. Ruffer and Plimmer: Further researches on parasitic protozoa found in cancerous tumours: Journ. of Pathol. and Bact., 1893, october, und: Comptes rend. de la Soc. biol., 15. avril 1893. Ruffer and Walker: Preliminary note on some parasitic protozoa found in cancerous tumours: Brit. med. Journ., 1892, p. 113.

in 1proz. Osmiumlösung und färbte mit Löffler'schem Reagens, dem einige Tropfen Methylgrün zugesetzt waren. Es färbt sich dann die Krebszelle tiefblau, der Kern der Parasiten rosa mit einem hellen Punkt in der Mitte, das Protoplasma der Parasiten blaßblau.

Die Parasitenkerne verhalten sich den Kernfarben gegenüber anders als der Kern der Krebszelle, sie färben sich mit Säurefuchsin rot, ähnlich wie die Kernkörperchen der Krebszelle.

Diese, infolge ihres abweichenden Verhaltens gegenüber den Kernfarbstoffen als Parasiten angesprochenen Gebilde, fand Ruffer bei seinen ersten Untersuchungen von Krebsgeschwülsten der Mamma nur im Protoplasma der Zelle, späterhin allerdings auch im Kern der Krebszelle, hauptsächlich reichlich am Rande der Geschwulst, selten im Innern des Tumors, niemals aber in der degenerierten Geschwulst.

Manches Mal fehlten diese Parasiten auch in primären Karzinomen, während sie in den Metastasen reichlich vorhanden waren. Die Wirtszelle selbst zeigt keine Mitose, wohl aber die Nachbarzellen.

Den Einwurf, daß es sich bei diesen Parasiten etwa um Leukozyten handeln könnte, die in die Epithelzelle eingedrungen wären, suchte Ruffer dadurch zu entkräften, daß er gar nicht die Anwesenheit von Leukozyten in Epithelzellen leugnet, nur dringen erstere, nach Ruffer, zu dem Zweck in die Epithelzelle ein, um die dort befindlichen Parasiten zu fressen! (Vgl. auch S. 435.)

Eine Verwechslung mit Degenerationserscheinungen der Zelle halten Ruffer, Walker und Plimmer für ausgeschlossen, zumal der Parasit in degenerierten Zellen sich ja gar nicht aufhält. Allenfalls könnten wohl abgesprengte Chromatinkörperchen während der Karyokinese eine Sonderexistenz führen und zu Verwechslungen mit Parasiten Veranlassungen geben.

Die Vermehrung dieses Parasiten ist, nach Ruffer, eine andere als wie bei den bisher beschriebenen Formen.

Der Parasit teilt sich in zwei junge, oder in ein Vielfaches von zwei. Der Kern verlängert sich und teilt sich in zwei Stücke, die nachher auseinanderrücken. Die Kapsel teilt sich erst später. Das Septum zwischen beiden Hälften und der Verbindungsfaden der Tochterkerne reißen durch. Oft findet auch eine mehrfache Teilung der Tochterzellen statt, und es entstehen rosettenähnliche Gebilde.

Ein Stück des Parasitenkerns teilt sich nicht und bleibt als Restkörper liegen. Sporozysten entwickeln sich nicht, der junge Parasit hat gleich seine eigene Kapsel.

Ruffer hielt die von ihm als Parasiten erklärten Gebilde für ein Protozoon aus der Klasse der Sporozoen, ohne genauere Angabe.

Trotzdem wurde von vielen Autoren bestritten, daß es sich bei den von Ruffer beschriebenen Gebilden um Parasiten handle.

Fabre-Domergue[1]) und Pianese[2]) hielten übrigens die Rufferschen Parasiten für identisch mit den von Soudakewitsch und Foa beschriebenen, und in der Tat haben die Ruffer'schen Parasiten große Ähnlichkeit, besonders mit den von Foa beschriebenen, nur daß erstere noch eine größere Menge von Variationen aufweisen.

Wir haben schon bei Besprechung der Foa'schen Befunde darauf hingewiesen, daß das verschiedene Färbungsvermögen zwischen Zelleinschlüssen und Zellkern in keiner Weise geeignet ist, Zellbestandteile

[1]) l. c. S. 373. [2]) l. c. S. 346.

von Parasiten zu unterscheiden. Nicht nur das Protoplasma der normalen Zelle hat, wie wir gesehen haben, verschieden färbbare Substanzen, sondern auch der Zellkern (vgl. S. 412 und 417).

Pianese hat die Ruffer'schen Parasiten auch gesehen. Sie bilden zentrale Haufen, sind oft in konzentrischen Kreisen angeordnet und erfüllen den ganzen Zellraum, so daß vom Protoplasma der Zelle nichts zu sehen ist. Die Parasiten haben große Ähnlichkeit mit den Amyloidkörperchen des Rückenmarks. In Alkohol fixiert und mit Methylviolett gefärbt, zeigen sie eine der Amyloidsubstanz ähnliche Farbenreaktion. Pianese nennt deshalb diese Gebilde „amyloide Krebskörper"! Er glaubte, daß diese Körperchen aus der Kolloidentartung des Kerns entstehen, und daß sie mit den Kolloidkörperchen der Schilddrüse identisch wären.

Vitalis Müller[1]) war der Ansicht, daß es sich bei den Ruffer'schen Parasiten um eine endogene Zellbildung in hydropisch degenerierten Zellen handle, deren Kern den Prozeß der indirekten Kernteilung zeige.

Doch bestritten die englischen Autoren[2]) diese Anschauung, da ihre Parasiten kein Kernchromatin enthielten, wie es bei endogenen Zellen der Fall sein müßte.

Trotz aller Einwände glaubte man doch, den Sporozoen eine bedeutende Rolle bei der Krebsentstehung zuschreiben zu müssen, und es häuften sich die Mitteilungen über angebliche Sporozoenbefunde in Krebstumoren.

So will Eugen Burchardt[3]) im Schleimkrebs eines Ovariums Gebilde gefunden haben, die er für Kokzidien ansah.

Burchardt fixierte seine Präparate in einer modifizierten Müllerschen Flüssigkeit (Ammon. bichrom. 2,0, Magnes. sulfur. 1,00, Aq. dest. 100). Diese Flüssigkeit schimmelt nicht, und die roten Blutkörperchen bleiben gut erhalten.

Die Gebilde lagen stets im Protoplasma der Zelle und bestanden aus einem runden, dünnwandigen Bläschen, in welchem ein zweites, sehr dickwandiges, eiförmiges eingeschlossen war, welches fünf rundliche Körperchen enthielt, die Burchardt für Keime ansah. Dieses dickwandige Bläschen hielt Burchardt für die Keimkapsel eines Kokzidiums. Die Dauersporenzyste enthielt eine eiförmige Spore.

Fabre-Domergue[4]) glaubte, daß Burchardt dieselben Gebilde gesehen hat, wie Sondakewitsch (vgl. S. 632), und in der Tat haben beide Beschreibungen und Abbildungen große Ähnlichkeit miteinander, und auch für Burchardt's Kokzidien gelten dieselben Bedenken, die wir schon früher geltend gemacht haben.

Man hatte sich bisher mit der Beschreibung von Zelleinschlüssen begnügt, die man für parasitärer Natur hielt, ohne daraufhin eine Krebstheorie aufzustellen.

Nur Sjöbring glaubte Reinkulturen seines Parasiten und erfolgreiche Impfungen erzielt zu haben. Wir haben aber bereits darauf hingewiesen, welche Bedenken man gegen Sjöbring's Behauptungen gehabt hat.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 130, 1892, S. 512.

[2]) Journ. of Pathol. and Bacteriol., 1893, october. Vgl. auch Boice and Giles: Transact. of the Pathol. Soc. of London, 1893.

[3]) Über ein Coccidium im Schleimkrebs des Menschen und seine Dauersporencyste: Virchow's Archiv, Bd. 131, 1893, S. 121 (aus dem Recklinghausen'schen Institut).

[4]) l. c. S. 373.

Die bisher beschriebenen Parasiten wurden nur allgemein als „Sporozoen" angesehen. Welche Art aber unter den vielen Unterabteilungen die gefundenen Parasiten repräsentieren, wurde aus Mangel an Kenntnissen über die Protozoen nicht angegeben.

Es war deshalb mit Freude zu begrüßen, daß ein Zoologe von Fach, Alexis Korotneff[1]) (Kiew), Untersuchungen über die angeblichen Parasiten in Krebsgeschwülsten anstellte, um die Natur dieser Gebilde festzustellen. Korotneff ließ sich bei diesen Arbeiten, so weit sie das medizinische Gebiet betrafen, von hervorragenden Anatomen und Klinikern beraten.

Auf Grund seiner Studien kam Korotneff zu dem Ergebnis, daß alle bisher beschriebenen Parasiten vorkämen, tierischer Natur wären und große Ähnlichkeit mit Kokzidien hätten, mit Ausnahme der von Podwyssotzki und Sawtschenko (vgl. S. 634) beschriebenen Gebilde, die mehr den Typus von Myxosporidien hätten.

Myxosporidien kämen nun, nach Korotneff, auch in anderen Geschwülsten vor, während Kokzidien, nach seiner Ansicht, nur in Karzinomen gefunden würden!

Nach Sondakewitsch[2]) liegen die Parasiten sehr selten im Zellkern, dadurch, daß die Nukleoli aufquellen, werden oft Parasiten vorgetäuscht. Korotneff erkennt dies nicht an. Korotneff bediente sich folgender Untersuchungsmethode:

Kleine Karzinomstücke werden in einer konzentrierten Sublimatlösung $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$ Stunde lang fixiert, dann mit 70%igem durch Jod schwarz gefärbten Alkohol mehrere Stunden lang gewaschen. Die Flemmingsche Lösung verursacht, nach Korotneff, Verwaschungen des Protoplasmas und künstliche Umrisse. Färbung mit Gentianaviolett oder nach Biondi. Die Schnitte werden vorher mit halb konzentrierter Pikrinsäure ausgewaschen. Die Parasiten färben sich dann grell gelb, der Kern blau, die Krebszelle mattgelb. Eine Einbettung der Präparate in Paraffin hat Korotneff nicht vorgenommen, die Schnitte hat er aus freier Hand gemacht. Die Parasiten, die Korotneff gefunden hat (aus einem Lippenkrebs), stellen nun ovale Körperchen dar, die ein abgerundetes und ein ausgezogenes Ende haben. Das Plasma zeigt eine fein granulierte Beschaffenheit. Die Parasiten haben keine gut begrenzten Kerne, diese sind vielmehr in der Hauptachse des Körpers durch eine Körnchenagglomeration ersetzt, die sich ziegelrot färbt (während der Parasit grell gelb gefärbt ist).

Die Parasiten befinden sich in einer Vakuole der Zelle, die Korotneff für ein Produkt der Parasiten hält.

Der Parasit nimmt am Kopfe oft eine keulenförmige Gestalt an und hat einen gekrümmten Schwanz, wächst von 0,005 mm oft bis 0,05 mm über die Zelle hinaus in eine andere hinüber! Der Kern befindet sich stets im Kopfteil. Der Parasit gehört, nach Korotneff, zu den Kokzidien, und zwar zu den Gregarinen-Monozystideen. Wegen der Keulenform gab Korotneff diesem Parasiten den Namen „Rhopalocephalus".

Die Art der Infektion beschreibt nun Korotneff folgendermaßen:

[1]) Sporozoen als Krankheitserreger. Berlin 1893. 4°. 33 S. mit 1 kolorierten Tafeln. Vgl. auch S. 569, 588, 616, 620.

[2]) Über den Parasitismus beim Krebs. Arzt, 1893, Nr. 6 (Russisch). Vgl. auch S. 632.

Der Parasit liegt erst zwischen den Zellen, dringt dann in die Zelle ein, bildet eine Vakuole um sich und wächst keulenförmig. Die Zelle nimmt eine birnförmige Gestalt an, der Kern wird an die Seite gedrängt. Dies ist der Larvenzustand der Parasiten. Die Vermehrung der Larve geht durch Teilung vor sich. Die Larven nehmen Sichelformen an und ordnen sich in konzentrischer Weise um den infizierten Herd. Die Zelle verschwindet, und es bildet sich eine Krebsperle.

„Die von den Parasiten infizierten Zellen", sagt Korotneff, „vergrößern sich bedeutend und üben einen Druck auf die umgebenden Elemente aus, welche ihrerseits bei ihrer Erweiterung auf eine Rückwirkung der umgebenden Krebselemente stoßen!"

Die Zellen befinden sich also unter der Einwirkung zweier Kräfte, einer zentrifugalen, von der Seite der zentralen, auswachsenden Zellen, und einer zentripetalen von der Seite der Elemente, welche die Perle umgeben.

Die Entwicklung der Parasiten hat folgende Phasen:

Die Hülle wird kokzidienartig, wenn der Parasit in die Epithelzelle eindringt. Der Zellkern plattet sich ab und wird zur Seite gedrängt, die Zelle bläst sich auf.

Die Kokzidie enthält einen Nukleolus, ähnlich dem Keimbläschen, den Granulationen und Chromatinfäden. Der Übergang in die Zelle findet dadurch statt, daß die Kapsel reißt und der Inhalt sich in die Zelle ergießt. Die Kokzidie zieht sich dann zusammen und ergießt sich in eine andere Zelle (zu Ernährungszwecken!). Die Kokzidie bildet den Ausgangspunkt zu den Larven (Zooiten!). Der Kern der Kokzidie wird undeutlich, und die Chromatingranulationen gehen in das Plasma der Zelle über!

Wie wir schon erwähnt haben, liegt der Parasit zuerst zwischen den Zellen. Er erscheint hier als ein helles, stark lichtbrechendes Bläschen von vieleckiger Form. Im Inneren sieht man eine schleimige Substanz mit einigen Granulationen oder Leukozyten, deren Charakter sich in einer grünlichen Färbung des Kerns ausprägt.

Der Parasit erscheint in seiner weiteren Entwicklung in dreierlei Gestalt: als Amöbe, Gregarine und als Kokzidium.

Die Amöbenform bildet das erste, aber wichtigste Entwicklungsstadium des Rhopalozephalus. Die Amöbe ist sehr beweglich, hat ein körniges Protoplasma und einen hellen Kern.

Nach Korotneff ernährt sich die Amöbe auf endosmotischem Wege; denn man findet keine Verdauungsprodukte in ihrem Innern.

Die Amöbe wirkt dadurch schädlich, daß sie ein Toxin absondert und dadurch die Kachexie erzeugt[1]). Korotneff nannte diesen Parasiten deshalb auch „Amoeba cachexica"! Man findet die Amöbe dann in allen Körpergeweben!

Späterhin wird die Amöbe stationär, nimmt die Form einer Zyste an und ist umgeben von Krebszellen. Nun vermehrt sie sich. Es findet eine Kernteilung statt, das Protoplasma verdickt sich um die Körnchen des zerfallenen Kerns, und es bilden sich die Larven in Form von Zooiten und Sporozoiten.

Leukozyten dringen in die Kapsel ein, zerstören sie, und die Larven werden frei.

[1]) Daraufhin basiert nun auch Korotneff seine Antitoxintherapie, die er allerdings nicht näher angibt.

Der Sporozoit stellt einen länglichen Körper dar mit Kapsel und Kern, der Zooit hat eine ovale Form mit Körnchen ohne Kapsel.

Der Sporozoit wandelt sich nach Verlassen seiner Hülle wieder zur Amöbe um. Der Zooit kann sich einkapseln und sich zu einer Kokzidie umgestalten, oder sich so vergrößern, daß er eine große, wurmförmige Gestalt annimmt und sich durch mehrere Krebszellen erstreckt. Er hat dann das Aussehen einer Gregarine, und wegen seiner Keulenform nannte ihn Korotneff „Rhopalocephalus".

Der Zooit kann sich in einer Zelle enzystieren, oder vor der Inzystierung durch direkte Spaltung sich vermehren, dann werden die ihn umgebenden Zellen komprimiert, und es bildet sich, wie wir schon erwähnt haben (vgl. S. 641), eine Epithelialperle, in deren Mitte man, nach Korotneff, immer einen oder mehrere Zooiten findet.

Bevor die Amöbe resp. die Kokzidie sich zu Larvenformen umbilden verlieren sie ihren Kern.

Die Kokzidie hat stets nur eine Larve, die Amöbe aber mehrere.

Die beiden Entwicklungsstadien Kokzidie-Amöbe finden nicht immer regelmäßig statt.

Die Amöbe kapselt sich ab, die Larve bildet sich in ihrem Inneren aus, dann geht die Amöbe zugrunde, und Leukozyten dringen in das Innere ein. Die Amöbe hält sich der besseren Ernährungsverhältnisse wegen hauptsächlich im Bindegewebe auf. Man sieht sie, nach Korotneff, am Rande der inneren Krebswucherung längs der Grenzlinie der Malpighi'schen Schicht als verlängerte, plasmatische, stark lichtbrechende Körper, welche ein viel dunkleres Plasma als die Krebszelle haben, mit einem Kern von länglicher Form.

Die „Corpuscules", die Wickham[1]) beschrieben hat, hielt Korotneff für Überreste derartiger Amöben.

Die um die abgestorbenen Amöben versammelten Leukozyten bilden nun, nach Korotneff, einen Herd, der nekrotisch wird, wodurch ein neues Zentrum für die Infektionsverbreitung geschaffen wird.

Der Zooit und die Kokzidie leben intrazellulär, der Sporozoit und die Amöbe extrazellulär!

Nach Korotneff hat der „Rhopalocephalus", den er als eine, von den Kokzidien direkt abstammende Gregarine ohne Vermehrungsfähigkeit definiert, am meisten noch Ähnlichkeit mit dem Amoebidium parasiticum, einem Parasiten, der bei einigen Arthropoden des Süßwassers (Gamarus asellus) schmarotzt[2]). Auch bei diesem Parasiten käme ein kokzidien- und amöbenartiges Stadium vor, nur daß bei Korotneff's Parasiten ein Stadium eintritt, wo sich das gregarinenartige Wesen — der Rhopalocephalus — entwickelt während bei dem Amoebidium sich eine zylindrische Kapsel bildet.

Korotneff behauptete aber, daß sein Parasit nicht identisch wäre mit den Amöbosporidien Schneider's resp. der Ophryocystis Bütschli (vgl. S. 582), da diese keine Gregarinenformen annehmen, auch ginge die Sporulation anders vor sich, als beim Rhopalocephalus! Mit der Malariaamöbe (Mannaberg)[3]) wäre der Parasit ebenfalls nicht identisch.

[1]) Vgl. S. 568.

[2]) Vgl. auch Cienkowsky: Über parasitische Schläuche auf Crustaceen und einigen Insektenlarven: Botan. Zeitung, 19. Jahrg., 1861.

[3]) J. Mannaberg: Die Malariaparasiten. Wien 1893.

Die Beziehungen des Rhopalocephalus zur Krebsentstehung erklärte Korotneff nun folgendermaßen:

Der Parasit ruft niemals eine Neubildung oder Krebswucherung direkt hervor: denn man findet ihn nie in karyokinetischen Zellen.

Der Parasit, der aus der Luft, oder durch das Wasser in den Körper gelangt, siedelt sich nur dort an, wo das Epithel verletzt ist. Durch solch einen Epitheldefekt dringt er in das Bindegewebe ein, vermehrt sich und bildet eine nekrotische Stelle, dadurch nun wird das Bindegewebe geschwächt und die Proliferationskraft des Epithels gesteigert! Es entsteht eine Gleichgewichtsstörung zwischen Epithel- und Bindegewebe. Das Epithel wuchert in die mesodermale Unterlage, und dann erst wandert der Parasit, in Gestalt einer Amöbe, in das Epithel ein!

Im Gegensatze zu der Wirkung der Myxosporidien (vgl. S. 616), findet der Rhopalocephalus also den Boden schon präpariert vor.

Korotneff definiert den Krebs als eine schwielenartige Bildung, die einen spezifischen Parasiten besitzt!

„Das Vorkommen der Parasiten", sagt Korotneff, „erzeugt und verursacht die Verderblichkeit des Krebses. Ohne Parasiten ist der Krebs eine schadenlose (!) Geschwulst, welche nur aus lokalen und ganz zufälligen Gründen (durch mechanische Einwirkung, oder Verstopfung!) verderblich werden kann."

Ohne Parasiten bildet sich also, nach Korotneff, nur eine Schwiele (Klavus), und das Rätsel, weshalb in dem einen Falle bei atypischer Epithelwucherung ein Klavus, in dem anderen aber ein Krebs entsteht, ein Problem, das uns schon so oft beschäftigt hat (vgl. S. 282 und 328), wäre also, nach der Korotneff'schen Theorie, gelöst.

Auf Grund dieser Tatsache glaubte Korotneff auch erklären zu können, weshalb der Kolloidkrebs die am wenigsten gefährliche Krebsart wäre, weil er bei dieser Geschwulst nur Zooiten, Kokzidien und Amöben, aber keine Sporozoiten, Gregarinen und Leukozyten gefunden hätte.

Auch die Metastasen glaubte Korotneff dadurch erklären zu können, daß der Parasit mit der Zelle verschleppt würde. Da das mit dem Parasiten behaftete Epithel stärker wäre als das Organepithel, so dränge es das letztere beiseite, wodurch es atrophiere.

Auf Grund seiner Theorie kommt Korotneff auch zu der Überzeugung, daß in bezug auf die Therapie nicht das Epithel, sondern das Bindegewebe das Schädliche wäre. Das infizierte Bindegewebe müßte vor allen Dingen bei einer rationellen Therapie beseitigt werden!

Die komplizierte Korotneff'sche parasitäre Krebstheorie stieß auf mannigfache Bedenken. Zunächst blieb Korotneff, obwohl er ein großes, zoologisches Material beibrachte, den Beweis dafür schuldig, daß es sich wirklich um echte, gut charakterisierte Parasiten handle; denn die Abbildungen, die Korotneff von den beobachteten Parasiten gibt, sind derartig schematisch gehalten, daß sie als beweisend nicht angesehen werden können.

Ribbert[1]), Unna[2]), Fabre-Domergue[3]) hielten die Korotneff-

[1]) Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 339.
[2]) Dermatol. Zeitschr., Bd. I, S. 28.
[3]) l. c. S. 373.

schen Gebilde für Degenerationsprodukte der Zelle resp. des Kerns. Nach Ribbert hätte schon Nöggerath[1]) dieselben Gebilde gesehen und als Degenerationsprodukte der Zelle bezeichnet.

Nach Stroebe[2]) wären die Korotneff'schen Parasiten identisch mit denen von Sawtschenko, Ruffer und Soudakewitsch.

Aber, selbst wenn man auch nicht allgemein absprechend sich der Korotneff'schen Theorie gegenüber verhält, so bieten doch im einzelnen seine Beschreibungen und Erörterungen soviel Angriffspunkte, daß weder der Parasit noch die Theorie aufrecht erhalten werden können.

Nach unseren Auseinandersetzungen über die Protozoen ist es unmöglich, daß eine Amöbe sich in eine Kokzidie verwandeln kann. Beide stellen ganz getrennte Typen von Protozoen vor[3]).

Auch in bezug auf die Biologie der Amöbe wissen wir heute, daß die Amöbe, nicht wie Korotneff annimmt, sich auf endosmotischem Wege ernährt, sondern daß sie frißt, und daß man in ihrem Innern Verdauungsprodukte findet (vgl. S. 594).

Es ist daher wohl auch eher anzunehmen, daß die Amöbe, wie Pfeiffer schon hervorhob[4]), die roten Blutkörperchen frißt und dadurch die Kachexie hervorruft, im Gegensatze zu Korotneff's Ansicht von der Absonderung eines Toxins, ein Vorgang, der bisher nur bei den Spaltpilzen bekannt war.

Korotneff behauptete ferner, daß Kokzidien stets in Karzinomen zu finden wären, und daß diese Parasiten zu der Tumorbildung in engen Beziehungen stehen.

Wir haben aber bereits darauf hingewiesen, daß Kokzidien Abszesse erzeugen, aber keine Tumoren[5]), während den Myxosporidien, die wir als einzig geschwulstbildende Protozoen kennen gelernt haben[6]), Korotneff jede Beziehung zur Krebsbildung abspricht.

Korotneff hielt seinen „Rhopalocephalus" für eine pathogene Gregarine!

Dieser Ansicht waren allerdings auch die früheren Forscher, daß es pathogene Gregarinen gäbe (L. Pfeiffer)[7]). Die neueren Forscher jedoch, wie z. B. Doflein[8]), bestreiten die Pathogenität der Gregarine.

Ist also der Rhopalocephalus kein pathogener Parasit, dann fällt auch die ganze Korotneff'sche Theorie.

Aber auch vom klinischen und anatomischen Gesichtspunkte aus, gibt die Korotneff'sche Theorie zu Bedenken Veranlassung.

Wir kommen auf diese Fragen späterhin noch im Zusammenhange zurück und wollen hier nur einige Punkte herausgreifen.

Die Parasitentheorie Korotneff's ist mit dem unizentrischen Wachstum des Krebses, das bis dahin allgemein anerkannt war (vgl. S. 399), nicht in Einklang zu bringen.

Die Erklärung Korotneff's, daß die Schwiele eine Tumorbildung ohne Parasiten, der Krebs aber eine Schwielenbildung mit Parasiten sei, ist in keiner Weise ausreichend für den anatomischen Befund, weshalb in dem einen Falle eine atypische Epithelwucherung nach der Oberfläche, in dem anderen Falle aber in die Tiefe hinein stattfindet.

[1]) Vgl. S. 572.
[2]) Zentralbl. f. allg. Pathol., 1891, Bd. V.
[3]) Vgl. S. 581, 596 usw.
[4]) Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1890.
[5]) Vgl. S. 610ff. [6]) Vgl. S. 616. [7]) Vgl. S. 577. [8]) Vgl. S. 612.

Auch die Lehre von den Metastasen ist mit der Parasitentheorie nicht in Einklang zu bringen.

Korotneff nimmt eine Symbiose des Parasiten mit der Zelle an und glaubt, daß dadurch die Zelle sogar stärker wäre als die normale Zelle und verschleppt, imstande wäre, das normale Zellengewebe zu verdrängen und zur Atrophie zu bringen.

Diese Voraussetzung ist nicht richtig. Wie wir gesehen haben, zerstört der Parasit (Kokzidie) die Zelle oder schwächt sie (vgl. S. 608). Es wäre also einer mit Parasiten behafteten Zelle nicht möglich, in den Metastasen weiter zu funktionieren, wie wir dies so häufig bei gewissen Metastasen kennen gelernt haben (vgl. S. 447ff.). Auch die Deutung der Entstehung von Epithelperlen ist eine willkürliche.

Aus allen diesen Gründen können wir also die Korotneff'schen Befunde und Theorien als richtig nicht anerkennen. So gründlich auch seine zoologischen Untersuchungen durchgeführt sein mögen, das Fehlen medizinischer Kenntnisse macht sich doch bei diesem sonst ausgezeichneten Forscher störend bemerkbar.

Späterhin beschrieb noch Kurloff[1]) ähnliche, keulenförmige Gebilde, wie sie Korotneff gefunden hatte, in Karzinomeinschlüssen, ohne jedoch näher auf die Bedeutung dieser Gebilde einzugehen.

Hingegen glaubte Rudolf Jürgens[2]) die Gregarinen in Beziehungen zur Krebsbildung bringen zu können.

Im Schleim eines an Carcin. ventric. et pulm. verstorbenen Menschen will Jürgens den ganzen Entwicklungsgang von Gregarinen beobachtet haben. Die Organismen sind, nach Jürgens, schon bei schwacher Vergrößerung zu sehen. Im Innern des Epizyts befinden sich große Sporen (ähnlich den Miescher'schen Schläuchen) mit amöboiden Bewegungen.

Oft sitzen diese Parasiten, die Jürgens für Gregarinen hielt, im Kern der Zelle und füllen schließlich die ganze Zelle aus, so daß von dieser nur die Hülle übrig bleibt.

In der Geschwulst ist, nach Jürgens, das fertige Tier nie zu beobachten, sondern nur weit in der Peripherie.

Diejenigen Parasiten, die in die Epithelien eindringen, sind sehr klein und sehen wie Kernkörperchen aus.

Diese Körperchen wachsen, werden körnig, erhalten eine doppelte Membran und konjugieren sich, was Jürgens als charakteristisch für die Gregarine ansieht (vgl. auch S. 613), dann tritt eine Polymorphie ein, und die Parasiten werden Miescher'schen Schläuchen ähnlich!

Die Jürgens'schen Befunde sind nicht weiter nachgeprüft worden. Obwohl sich Jürgens vorsichtig über die Beziehungen dieser als Gregarinen angesprochenen Gebilde zur Krebsätiologie ausspricht, so werden auch für diese Befunde dieselben Bedenken obwalten, die wir den Korotneff'schen Forschungen gegenüber geäußert haben.

Trotz aller Einwände, die man bisher gegen die parasitäre Theorie der Krebsbildung, speziell gegen die Entstehung des Krebses durch Sporozoeninfektion erhoben hatte, traten doch immer wieder Forscher auf, die diese Theorie verteidigten und durch Beibringen neuen Materials zu stützen suchten.

[1]) Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. XV, 1894, p. 341.
[2]) Verhandl. der Berliner med. Gesellsch., 2. Nov. 1898 und 18. Juli 1900.

Einer der eifrigsten Verteidiger dieser Theorie unter den französischen Forschern, auf dessen Untersuchungen wir bereits wiederholt hingewiesen haben, war F. J. Bosc (Montpellier)[1]. Dieser Forscher gibt zu, daß man in entzündeten Geweben wohl Zellbildungen antreffen kann, die Parasiten ähnlich sehen. Es können also Parasiten Zellbildungen vortäuschen, oder die Zellen können auch durch die Präparationsmethoden verändert werden.

Die frischen Präparate sind, nach Bosc, sehr delikate Gebilde, und Bosc behauptete, wie wir noch sehen werden, daß es ihm gelungen wäre, Reinkulturen der Parasiten herzustellen und durch Impfungen Tumoren hervorzurufen, die den Krebstumoren täuschend ähnlich wären!

Bosc definiert den Krebs folgendermaßen:

„Le Cancer est une maladie parasitaire, dont on trouve la cause dans le monde extérieur, et que les formes parasitaires décrites dans chaque cancer représentent des stades d'évolution et des cycles évolutifs multiples d'une espèce de sporozoaire!“

Den Sporozoen schreibt Bosc eine große Pathogenität zu. Nach seiner Ansicht sind Sporozoen als Ursache der Pocken, Schafpocken, der Vakzine und der Syphilis anzusehen[2].

Bosc untersuchte nur frische Präparate, und zwar aus allen Partien des Tumors, zuerst bei starker Vergrößerung im eigenen Saft und ohne Färbung, dann machte er sehr dünne Zupfpräparate, die er mit 1%iger Osmiumsäure, oder mit Alkohol, dem langsam Glyzerin zugesetzt wurde, fixierte und mit stark durch Glyzerin verdünnter Ehrlich'scher Mischung färbte.

Auch in dem Krebssaft will Bosc die Parasiten gefunden haben. Dieser Saft wurde frisch, in ähnlicher Weise, wie man bei Blutuntersuchungen verfährt, dünn auf einem Objektträger ausgebreitet, über einer Bunsen-Flamme getrocknet, durch ein Gemisch von absolutem Alkohol und Äther fixiert, dann 1/2 Minute lang mit 2%iger Eosinlösung gefärbt, mit Wasser gewaschen und mit konzentrierter Methylenblaulösung nachgefärbt. Es erscheinen dann das Zellprotoplasma rosa, der Kern lebhaft rot und die Parasiten blau.

Bei den Zupfpräparaten werden die Zelleinschlüsse durch Safranin purpurrot gefärbt, während die hyaline Zone hellweiß erscheint.

Hämatin färbt die in der hyalinen Zone eingeschlossenen Partien sehr dunkelviolett, die hyaline Zone hellviolett. Die feinen Granulationen werden durch Hämatin gefärbt. Diese sind Bestandteile des Protoplasmas. Wenn man sie durch Manipulationen entfernt, so hinterlassen sie eine Lücke.

In dem Protoplasma fand nun Bosc Körperchen verschiedener Art, zur Seite eines intakten Kerns liegend, von mannigfachster Form und durch die Färbung von der Wirtszelle sich unterscheidend.

Bosc konnte fünf verschiedene Formen dieser Körperchen, die er für Parasiten hielt, unterscheiden:

1. Formen von Mikrokokken, 2. Granulationen, 3. Zellformen von verschiedener Größe, 4. Zystenformen, 5. Sarkodenformen, 6. Zilienformen.

[1] l. c. S. 532. Vgl. auch S. 603, 609 usw.
[2] Vgl. Congrès de Moscou: Les maladies à Sporozoaires. Août 1897.

Die Mikrokokkenformen (vgl. Fig. 40) sind am meisten vertreten und finden sich hauptsächlich in Drüsenkarzinomen. Die Parasiten sehen einem dicken Staphylokokkus ähnlich, sind umgeben von einer nicht gefärbten, hyalinen Zone und liegen im Protplasma oder auch im Kern. Sie sind oft so zahlreich vorhanden, daß sie wie Staub aussehen. Bose nannte diese Anhäufung von Mikrokokkenformen in der Zelle deshalb auch „Poussière chromatique". Die Körperchen färben sich lebhaft, die Kapsel nicht.

Die Granulationen sind nichts anderes als vergrößerte Mikrokokkenformen; sie haben eine ovale, oder nierenförmige Gestalt, sind homogen und an den Rändern stark lichtbrechend.

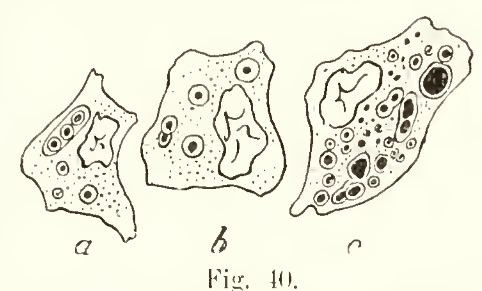


Fig. 40.
Aus Bose: Formes parasitaires de petite taille intraprotoplasmiques. *a* formes microbiennes isolées ou en chainettes, *b* granulations, *c* formes microbiennes et poussière chromatique.

Die Zellformen sind sehr mannigfacher Art (vgl. Fig. 41). Sie liegen alle im Protoplasma der Zelle. Diese selbst ist bis auf ein feines Häutchen degeneriert, und der Kern ist ein kleines Körperchen in diesem Häutchen geworden.

Bei den Zystenformen (vgl. Fig. 42) glaubte Bose bestimmt eine Zystenwand beobachtet zu haben, auch will er gesehen haben,

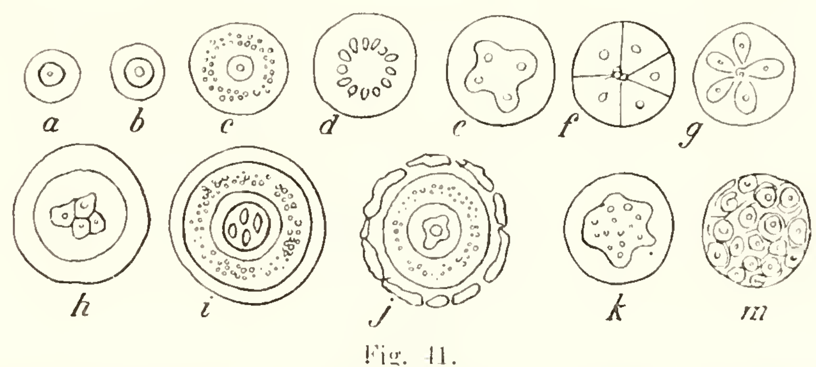


Fig. 41.
Aus Bose: Réunion de parasites à type cellulaire. *a b c* formes cellulaires simples; *d* forme peu volumineuse hyaline contenant les divisions nucléaires disposées en couronne très petites et très nombreuses; *e f g* division du noyau, segmentation du protoplasma, formation de la marguerite; *i* forme cellulaire complexe; *j* formation de la zone des grosses granulations périphériques; *m* morula.

wie aus einer geplatzten Zyste der Inhalt mit Pseudofüßen ausgetreten wäre. Der Inhalt der Zyste besteht aus dicken Granulationen, oder einer Masse kleiner Körperchen mit Kern, welche Sporen ähnlich sehen.

Die Sarkodenformen hat Bose beim Karzinom sehr selten beobachtet, häufiger aber beim Sarkom.

Formen mit Zilien (vgl. Fig. 43) hat Bose nur einmal gefunden!

Als Beweis dafür nun, daß es sich um parasitäre Gebilde handelt, führt Bose den Umstand an, daß man derartig mannigfache Formen bei keinem Prozeß wieder findet, ferner die spezifische Färbbarkeit der Parasiten, im Verhältnis zur Krebszelle, dann die Ähnlichkeit des Entwicklungsganges der Parasiten mit dem bekannter Saprophyten und endlich die gelungene, künstliche Kultivierung dieser Organismen.

Der Parasit hat, nach Bosc, folgende Struktur:

1. Eine hyaline Zone. Diese findet sich bei allen Formen, mit Ausnahme der Zystenform, ist stark lichtbrechend und gegen Farben sehr widerstandsfähig, färbt sich nur mit Eosin und Methylenblau, sie hängt mit der Parasitenmasse innig zusammen,

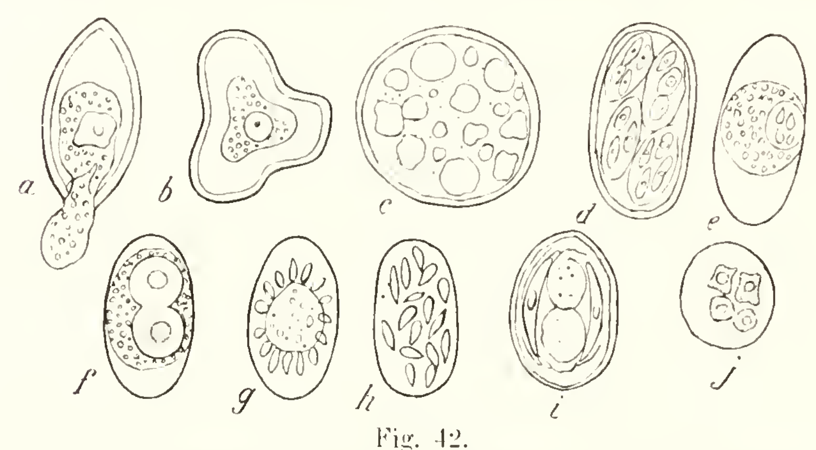


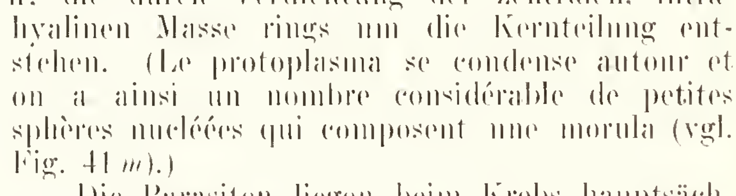
Fig. 42.

Aus Bosc: Formes parasitaires enkystées (divers types). De *a* en *f* kystes aboutissant à la formation de spores volumineuses; *g h* kystes à microspores; *i* spore à deux sporozoites et à double masse de reliquat; *j* spore.

schützt und ernährt den Parasiten und hat dieselbe Bedeutung wie die Kapsel der Pneumoniekokken.

2. Eine intrahyaline Masse. Diese findet sich bei den Mikrokokkenformen und den Granulationen, ist leicht färbbar mit Safranin (purpurrot), ferner mit Hämatin und Methylenblau. Die Sporen haben eine feine, doppelt konturierte Membran.

In den großen Sporen befindet sich im Zentrum eine granulöse Masse (Reliquat, vgl. Fig. 42 *i*), die schwer färbbar ist. Ferner unterscheidet Bosc Morulaformen, die durch Verdichtung der zentralen, intrahyalinen Masse rings um die Kernteilung entstehen. (Le protoplasma se condense autour et on a ainsi un nombre considérable de petites sphères nucléées qui composent une morula (vgl. Fig. 41 *m*).)



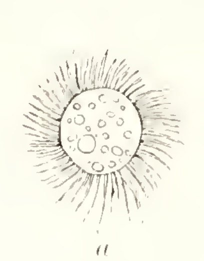


Fig. 43.

Aus Bosc: Formes parasitaires diverses. *a* forme à chromatozoites.

Die Parasiten liegen beim Krebs hauptsächlich intrazellulär und im Protoplasma, seltener im Kern. Das Protoplasma rings um den Parasiten verhornt, fällt der Parasit aus der Zelle, so hinterläßt er eine Vakuole![1]) Der Parasit komprimiert, indem er wächst, das Protoplasma zu einem dünnen Häutchen.

Außer diesen intrazellulären Formen des Parasiten gibt es aber noch freie Arten in amöboider Form, die in den Bindegewebsräumen zu finden sind.

Die jungen Parasiten (Mikroben und Granulationen) finden sich in den Zellen der Peripherie der Alveolen, im Zentrum trifft man mehr die älteren Parasiten und die Zystenformen. Die kleinen Formen des Parasiten liegen in der Wachstumszone des Tumors.

[1]) Vgl. die ähnliche Erscheinung bei den Kokzidien, S. 608.

Daß die Parasiten wie degenerierte Zellen aussehen, liegt, nach Bose, an der schlechten Fixation. Die Zelle degeneriert zwar, aber der Parasit ist die Ursache dieser Degeneration.

Die Annahme, daß es sich vielleicht um Produkte der Karyokinese handeln könnte, bei der nur der Kern und nicht das Protoplasma beteiligt ist, sucht Bose dadurch zu entkräften, daß er, trotz der Kernteilung, den Parasiten seitwärts liegen sah.

Auch bei der atypischen Mitose in frischen Präparaten findet man die Mitosen durch Ehrlich's Mischung intensiv grün gefärbt, während der Parasit, sobald er sich teilt, sich lebhaft rot färbt.

Die Entwicklung des Parasiten geht, nach Bose, nicht nach einem einheitlichen Typus vor sich, es gibt vielmehr mehrere Entwicklungsformen.

Bei dem sog. „Cycle sporulé" gehen z. B. die zahlreichen Mikrokokkenformen in ein Granulationsstadium über und nehmen dann Zellformen mit kernhaltigem Protoplasma an; dieses vergrößert sich und zeigt oft die Form von Pseudofüßen.

Bleiben die Parasiten intrazellulär, dann haben sie eine ovale Form mit bläschenartigem Kern und Kernkörperchen.

Die Granulationen häufen sich im Zentrum, während die Zystenwand sich bildet. Die granulöse Masse ist in der Zyste enthalten, aus der sie herausfällt, wenn die Zystenwand platzt, die Masse zieht sich dann zentralwärts zusammen, und der Kern teilt sich in vier ovale Kernkörperchen.

Bose konnte in manchen Tumoren oft vier Entwicklungsstufen des Parasiten feststellen:

1. Cycle sporulé à grosses spores.
2. Cycle sporulé à microspores.
3. Cycle asporulé à morula.
4. Cycle asporulé par division directe.

Den direkten Beweis aber dafür, daß es sich um Parasiten handle, glaubte Bose durch die Züchtung von Reinkulturen dieses Parasiten erbracht zu haben.

Wir haben schon auf die angeblich gelungenen Kokzidienkulturen desselben Forschers hingewiesen (vgl. S. 620) und die Impfresultate einer kritischen Betrachtung gewürdigt.

Bose verkennt nicht die Schwierigkeiten, die sich der Kultivierung der von ihm gefundenen Parasiten entgegenstellen, da die Parasiten mit den Zellen eng zusammenhängen; aber die Krebsgeschwulst schließt auch Mikroben und Granulationen ein, die nicht die mannigfachen Entwicklungsstadien durchmachen, sondern sich durch direkte Teilung fortpflanzen.

Bose beschickte aseptisch präparierte Schabestücke eines nicht ulzerierten Krebstumors auf Nährböden. Geeignet fand er zu solchen Aszitesflüssigkeit, oder Pferdeserum, Eiereiweiß und Kaninchenblut, oder Hundeblut, welches ungerinnbar gemacht wurde.

Bose beschickte z. B. $\frac{1}{2}$ ccm Tumormasse auf eine 30° warme Aszitesflüssigkeit, ließ 10 Tage lang die Kulturen sich entwickeln und dann 11 Tage lang in einer 20° warmen Aszitesflüssigkeit liegen.

Am 21. Tage sind, nach Bose, die Zellen zu kleinen Häufchen degeneriert und die Parasiten deutlich sichtbar.

Ja, Bose will sogar amöboide Bewegungen der Parasiten, die zwar langsam, aber deutlich zu sehen waren, beobachtet haben. Die

Zysten platzen beim Druck auf das Deckglas. Am 50. Tage sind die Zysten verschwunden, es bleiben nur Granulationen und eingekapselte Mikrokokken übrig. Auch auf flüssiger Gelatine will Bose Kulturen erzielt haben.

Über Impfungen mit diesen Kulturen berichtete nun Bose weiter nichts. Er beruft sich darauf, daß es ihm gelungen sei, mit Reinkulturen von Kokzidien und Gregarinen (vgl. S. 621) Tumoren hervorzurufen, und da diese Parasiten zu der Klasse der Sporozoen gehören, so verallgemeinerte er diese Theorie auf alle Sporozoen — also auch auf die von ihm gefundenen Parasiten, die er zu der Klasse der Sporozoen rechnete. In neuerer Zeit will Bose[1]) auch durch Injektion von virulenter Schafpockenlymphe in das periazinöse Gewebe weiblicher Schafe nach 14 Tagen Tumoren von höckriger Beschaffenheit erzeugt haben, die histologisch alle Übergänge vom azinösen Adenom bis zum Adenoepitheliom aufwiesen. In den Epithelien fand Bose intraprotoplasmatische Gebilde, welche Bose als Parasiten und für die Ursache des Krebses ansieht.

Der Krebs entsteht nun, nach Bose, durch einen einfachen Reizungsvorgang eines oder mehrerer Gewebe unter dem Einfluß der Parasitenentwicklung. Die Gewebe werden dann genau so verändert, wie bei jedem anderen chronischen Reiz. Das Krebsgewebe unterscheidet sich bloß durch die Zelleinschlüsse von anderen entzündeten Geweben (d'Arcy Power)[2]).

Die Epithelzelle ist der Lieblingssitz der Sporozoen. Die Epithelzelle ist zwar widerstandsfähig, wird aber durch die Infektion erst hypertrophisch, dann kugelförmig und zerfällt schließlich durch Störung der Ernährung und durch Kompression. Der Prozeß geht langsam vor sich.

Die Parasiten können auch im Bindegewebe ihre Entwicklung durchmachen, dann entstehen Sarkome!

Die Sarkomparasiten sind aber, nach Bose, identisch mit den Krebsparasiten, nur daß erstere kleiner sind und die Entwicklung schneller durchmachen.

Die Malignität des Tumors hängt, nach Bose, von der Zahl und Virulenz der Parasiten ab, bei dem „Cancer encephaloides" und in Drüsenkarzinomen will Bose oft zehn Parasiten in einer Zelle gefunden haben.

Sind die Parasiten nicht virulent, dann leben sie als Saprophyten, und der Tumor ist gutartiger Natur.

Die Parasiten werden hauptsächlich durch die Lymphwege weiter verschleppt, aber Bose will die Parasiten auch im Blute und in den roten Blutkörperchen Krebskranker in Form von kleinen, lanzenförmigen Körperchen mit amöboiden Bewegungen gesehen haben. Er glaubte durch diesen Befund die Kachexie erklären zu können[3]).

Auf die Einzelheiten der Bose'schen klinischen Erörterungen kommen wir noch an einer anderen Stelle zurück.

Nach Bose steht also der von ihm beschriebene Parasit in direkter Beziehung zur Krebsätiologie; denn

1. findet sich der Parasit konstant in der Krebsgeschwulst in der einen oder anderen Form:

[1]) Comptes rend. de la Soc. de Biologie, 1902, Nr. 30.

[2]) Journ. of Pathol. and Bact., 1893, II, p. 351. Brit. med. Journ., 1894, II, p. 636; 1895, I, p. 910.

[3]) Vgl. auch Nepveu: Diagnostic de la généralisation des cancers par l'examen du sang. Congr. Soc. Sav. Par., avril 1896.

2. ist die Menge der Parasiten ungeheuer groß, jede Zelle beherbergt Parasiten, und das normale Gewebe wird fast verdrängt;
3. an der Peripherie finden sich junge, mikrokokkenartige Formen, im Zentrum die ausgewachsenen, welche voluminöser sind;
4. die Krebse mit sporenlosem Zyklus und kleinen Teilungen haben einen rapideren Verlauf als die sporenhaltigen mit großen Elementen;
5. die infizierte Zelle wird durch den Reiz erst hypertrophisch, dann durch den wachsenden Parasiten komprimiert, zerfällt und läßt den Parasiten frei;
6. Bakterien sind nicht die Ursache der Krebsbildung; denn bei den aseptisch entnommenen Stücken von nicht ulzerierten Tumoren fand Bose nie Bazillen!

Mit einem großen Aufwand von Mühe hat Bose versucht, den Beweis dafür zu erbringen, daß es sich bei seinen Gebilden um Sporozoen handle, die die Ursache der Krebsentstehung seien.

Einer ernsten Kritik halten aber auch die Bose'schen Befunde nicht stand.

Die mannigfachen Formen des Parasiten, die Begründung der Parasitenbefunde durch die differenzierte Färbung, die Kulturen usw. sind, wie wir dies schon wiederholt bei den Befunden der anderen Vertreter der parasitären Theorie erörtert haben, durchaus nicht beweisend für die parasitäre Natur der beschriebenen Zelleinschlüsse.

Ribbert[1]) hebt mit Recht hervor, daß alles, was Bose beschrieb, schon von Pianese[2]) beobachtet und als Produkt des Zellzerfalls angesehen worden ist.

In keinem Falle entstand bei den Bose'schen Impfungen ein Karzinom oder Sarkom, sondern nur ein Entzündungsherd.

Ja, Bose geht in seiner Theorie sogar so weit, daß er auch die Karzinome nur für entzündliche Bindegewebswucherungen erklärt. Das Karzinom wäre, nach seiner Ansicht, histologisch nicht definierbar, nur bei der Neubildung, die die von ihm beschriebenen Parasiten enthielte, könne man von einem Karzinom reden.

Gerade dadurch, daß Bose sich über die anerkannte, anatomische Struktur des Krebses zugunsten seiner Theorie hinwegsetzt, wird auch seine Theorie hinfällig.

Obwohl es keinem der bisherigen Forscher geglückt war, den direkten Beweis für die parasitäre Natur der beschriebenen Gebilde zu erbringen, fehlte es doch nicht bis in die neuere Zeit hinein an Forschern, die den Standpunkt vertraten, daß die Sporozoen in ätiologische Beziehungen zur Krebsentwicklung zu bringen wären.

Besonders verteidigte diese Theorie späterhin Feinberg[3]).

Dieser Autor untersuchte zunächst die Krebszelle außerhalb des Gewebes (im Urin und in der Aszitesflüssigkeit) in physiologischer Kochsalzlösung und fand, wie wir bereits ausführlich in einem früheren Abschnitt auseinandergesetzt haben[4]), daß es sich um eine große Zelle von unregelmäßiger Form mit amöboiden Bewegungen handle, daß

[1]) Deutsche med. Wochenschr., 1900. (Literaturbeilage, 19. April.)
[2]) l. c. S. 455.
[3]) Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 11 und l. c. S. 590.
[4]) Vgl. S. 412ff.

die Zelle ferner einen oder mehrere Kerne habe, und daß die Krebszelle oft fadenförmige Ansätze zeigt. Soweit bietet uns Feinberg nichts Neues.

Er gibt zu, daß die mannigfachen Degenerationszustände der Krebszelle, die wir gleichfalls ausführlich bereits erörtert haben[1]), zu Täuschungen Veranlassung geben können.

Man darf nun, nach Feinberg, nicht solche Tumoren untersuchen, deren Zellen bereits in einem Degenerationszustande sich befinden! Man muß junge Krebsgeschwülste untersuchen, bei denen eine derartige regressive Metamorphose noch nicht stattfindet[2]).

In solchen Geschwülsten fand nun Feinberg:

1. Polymorphe Zellen und Zellhaufen mit größeren und kleineren Kernen;
2. Zellen mit Kernfiguren;
3. ganz unabhängig von einzelnen Zellen, mitten im Zellenhaufen, Vakuolen, Blasen, die bei den intensivsten Färbungen überhaupt keinen Inhalt zeigen!

Nach Feinberg nun sind diese Vakuolen Organismen, „die von den Zellen und Kernen so verschieden sind, daß man sie als selbständige, von dem menschlichen Körper unabhängig in diesen Geweben vorkommende Organismen ansehen kann!"

Diese Gebilde haben eine ovale Form, scharfe Konturen, wie mit dem Zirkel gezeichnet, und sind etwas kleiner als die Kerne!

Charakteristisch für diese Organismen sind nach Feinberg:

1. Die doppelt konturierte, starke Membran, die sich mit Orange G intensiv färbt;
2. die Kernkörperchen, durch Safranin färbbar, umgeben von einer hellen, unfärbbaren Zone, wie sie nur bei einzelligen, tierischen Organismen vorkommt!
3. ein diese Zone umgebendes Plasma, mit Orange G hell darstellbar, und nach den Kernkörperchen hin radiär gestreift.

Feinberg untersuchte nur ganz frisches Material (Mamma), das nicht mit Antiseptizis in Berührung gekommen war.

Als Fixationsmittel bediente er sich einer Lösung nach Flemming (Acid. chrom. 1,5, Acid. osm. 0,5, Acid. acet. pur. 10,0, Aq. dest. 350), dann wurde das Präparat 24 Stunden lang im Siebeimer gewaschen und 1—2 Stunden in 20proz. Alkohol, 2—4 Stunden in 30proz. Alkohol, 4 Stunden in 50proz., je 4 Stunden in 70proz. und 80proz. Alkohol, 12 Stunden in 95proz. und 4 Stunden in absolutem Alkohol gehärtet, dann 24 Stunden lang in Alkoholchloroform gelegt; durch Verdunstung des Chloroforms wird alles Fett ausgezogen, dann in Paraffin eingebettet (12—24 Stunden lang) und in den Paraffinschrank (56—57°) gestellt.

Mittels der Mayer'schen Glyzerineiweißmethode wurde das Präparat auf den Objektträger gebracht und durch Wasserstoffsuperoxyd (70proz. Alkohol = 40,0, H_2O_2 = 10) 1/4 Stunde lang aufgehellt.

Die Färbung fand statt durch Safranin, Gentianaviolett und Orange G, Einbettung in Kanadabalsam.

Es färbt sich dann das Zellplasma des Krebsgewebes grau (Plasmafärbung), der Kern der Tumorzellen in den Kernkörperchen rot (Safranin) und im Kerngerüst rotviolett, alle mitotischen Kernteilungsfiguren intensiv rot (Safranin).

[1]) Vgl. S. 185, 240, 291, 417, 453ff.

[2]) Vgl. auch O11: Tierärztliche Wochenschrift, 1900, Nr. 22.

Die Organismen hingegen färben sich folgendermaßen:
1. Die doppelt konturierte Membran intensiv grau;
2. die Kernkörperchen rot mit farbloser Zone;
3. das Plasma sehr hell.

Auf Grund dieser differenzierten Färbung zwischen den Tumorzellen und den Organismen hielt Feinberg die letzteren für Parasiten, und zwar aus der Gruppe der Sporozoen! Die Parasiten finden sich, nach Feinberg, in Zellhaufen ohne Zugehörigkeit zu einer Zelle. Die Organismen sind eingekapselt und fallen bei unvorsichtiger Fixation leicht aus.

Durch den Reiz der Parasiten werden die Körperzellen größer, um die Parasiten abzuwehren, auch suchen die Zellen die Parasiten einzuschließen.

Der eingekapselte Parasit stellt also nicht die ursprüngliche Form dar.

Die Befunde Feinberg's wurden von O. Hertwig[1]) bestätigt. Auch dieser Forscher sah die kleinen, runden Vakuolen, in deren Mitte häufig ein kleineres Korn liegt, und deren Begrenzung oft intensiv gefärbt ist.

Aber den Schlußfolgerungen Feinberg's kann Hertwig nicht zustimmen; denn
1. sind die Vakuolen sehr selten im Schnittpräparat zu sehen (1—3 in einem Gesichtsfeld);
2. hält er die Beweise für die Selbständigkeit dieser Organismen nicht für ausreichend;
3. hält Hertwig die Vakuolen für Kunstprodukte, hervorgerufen durch die Vorbehandlung des Objekts und durch die dreifache Färbung.

In der Tat stützte sich Feinberg nur auf morphologische und färbetechnische Eigenschaften der Gebilde als Beweis für die Sporozoennatur seiner Befunde. Wie trügerisch aber derartige Eigenschaften sind, haben wir schon wiederholt zu betonen Gelegenheit gehabt.

Auch Anton Sticker[2]) hat die Originalpräparate Feinberg's untersucht und glaubte, daß es sich um dieselben Gebilde handelte, die Ruffer, Plimmer und Sanfelice[3]) beschrieben haben. O. Israel[4]) und Nößke[5]) hielten die Feinberg'schen Parasiten für Kunstprodukte seiner Fixationsmethoden. Trotzdem beharrte aber Feinberg auf seinem Standpunkte.

In einer späteren Arbeit[6]) behauptete er, daß nur die histologische Untersuchung der einzig gangbare Weg wäre, und daß man vor allen Dingen die Parasiten in den Geweben suchen müßte.

Nach Feinberg ist die Krebsgeschwulst eine solche Geschwulst, „deren ziel- und regelloses Wachstum zerstörend auf das die Geschwulst umgebende Gewebe wirkt, und welche durch Bildung von sekundären Geschwülsten in derselben Art und Form (Metastasen) an verschiedenen Körperstellen ebenso destruierend wirkt".

[1]) Deutsche Med. Wochenschr., Nr. 13, 1902.
[2]) Deutsche Med. Zeitung, 1902, 17. April.
[3]) Wir kommen bald auf diese Befunde zurück.
[4]) 31. Chirurgenkongreß, 1902.
[5]) ibidem.
[6]) Das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste usw. l. c. S. 590.

Feinberg erörtert dann die ganze Pathologie des Krebses in größeren Umrissen, doch bietet er uns nichts Neues. Er kommt bloß zu dem Ergebnis, daß nur Parasiten die Ursache der Krebsentstehung sein können und glaubt in den von ihm gefundenen Organismen, die er mit dem wohlklingenden Namen „Histosporidium carcinomatosum" bezeichnete, den eigentlichen Erreger gefunden zu haben.

Feinberg gibt zu, daß dieser Parasit schon von Langhans[1]) gesehen und von Sondakewitsch[2]) beschrieben worden sei, nur daß diese Autoren den Beweis für die tierische Natur der Gebilde nicht hatten erbringen können; bemerkenswert jedoch wäre die Angabe von Soudakewirtsch, daß die Membran um den Parasiten vom Wirte gebildet würde. Auch die Foa'schen Befunde erklärt Feinberg für richtig, während die Angaben von Sjöbring, Korotneff u. a. irrige wären.

Der Bau des „Histosporidium carcinomatosum", das Feinberg zu der Gruppe der Sporozoen zählt, ist folgender:

1. Kern mit Kernpunkt und Kernsaft (Zone um den Kern);
2. geringes, schwer darstellbares Protoplasma;
3. Zellmembran, die doppelt konturiert und mit Orange G intensiv färbbar ist.

Der Kernpunkt färbt sich mit Methylenblau-Eosin rot, das Plasma mit Orange G hell, mit Methylenblau blau.

Der Parasit siedelt sich nur in Epithelzellen an und verursacht die Zellinfektion: dringt der Parasit zwischen die Zellen ein, dann entsteht eine diffuse Infiltration! Der Parasit ist an die Epithelzelle gebunden und dringt nie in den Zellkern ein. Die Epithelzelle differenziert sich, sie wird größer usw., um den Parasiten unschädlich zu machen. Die Zelle wird anaplastisch[3]). Auf diese Weise erklärt Feinberg die biologische Veränderung der Epithelzelle, deren Deutung den Pathologischen Anatomen so viel Schwierigkeiten bereitet hatte.



Fig. 41.
Aus Feinberg: Das Gewebe usw. Taf. IV, Fig. 7. Ein Zellenkomplex in einem Karzinom, in welchem, infolge der Fixation, die Trennung der Zellen des Gewebes nicht mehr deutlich ist, innerhalb des Zellenkomplexes der Parasit! (Inhalt von der Membran zurückgezogen.)
P Parasit.

Das Histosporidium hat zwar keine Bewegungsfähigkeit, aber der Reiz, den der Parasit auf die Zelle ausübt, führt zu einer schrankenlosen (!) Wucherung derselben! Der Parasit sondert auch keine Toxine ab.

Die Metastasen erklärt Feinberg durch Verschleppung von Krebszellen, die mit dem Parasiten behaftet sind!

Feinberg hat weder Kulturen gezüchtet, noch experimentell den Beweis für seine Behauptungen zu erbringen versucht, er begnügt sich mit den einfachen, morphologischen Befunden!

Weshalb aber gerade dieser Parasit die Epithelzelle zu einer schrankenlosen Vermehrung anreizen soll, ist nicht recht ersichtlich. Die Epithelzelle wird doch durch den Parasiten zerstört, und gerade die

[1]) Vgl. S. 622. [2]) Vgl. S. 632. [3]) Vgl. S. 1710.

schrankenlose Vermehrungsfähigkeit der Epithelzelle bei der Krebsgeschwulst bildet das Rätselhafte des ganzen Vorganges, dessen Erklärung bisher auch keinem Anhänger der Parasitentheorie geglückt ist! Auch die Entstehung der Metastasen läßt sich nicht durch die Behauptung erklären, daß der Parasit mit der Zelle verschleppt wird, da, wie wir schon erwähnt haben, eine Symbiose der Zelle mit dem Parasiten zu deren Untergang führt.

Wenn wir noch einmal kurz uns vergegenwärtigen, worauf Feinberg seine Beweisführung für die parasitäre Natur seiner Gebilde stützt, so gipfelt diese in dem Unterschiede des Baues und der Färbefähigkeit zwischen dem Kern der höheren Zellen (Tiere und Pflanzen) und dem der niederen Zellarten (einzellige, tierische Organismen, Eizelle usw.).

Der höhere Zellkern besitzt, nach Feinberg:

1. Eine Kernmembran; 2. ein Kerngerüst; 3. einen oder mehrere Nukleolen.

Der niedere Zellkern dagegen:

1. Einen Kernkörper (Kernpunkt, Karyosom); 2. Kernsaft; 3. Kernmembran.

Der Kernpunkt des niederen Zellkerns verhält sich aber, bei Anwendung der Romanowski'schen Methylenblau-Eosinfärbung, umgekehrt wie das Chromatin des höheren Zellkerns, und ebenso wie der Nukleolus des letzteren[1]).

Da nun die Zelleinschlüsse im Karzinom das gleiche Verhalten zeigen wie die niederen Zellkerne, so müssen sie, nach Feinberg, also Protozoen sein!

Gegen diese Beweisführung wendet nun Lubarsch[2]) ein, daß kein Mensch bisher die Zelleinschlüsse für normale, menschliche Zellen erklärt hätte, und daß es eine bekannte Tatsache wäre, daß Zellteile, die normalerweise azidophil wären, unter krankhaften Bedingungen basophil werden können und umgekehrt, und daß dies ganz besonders von den Kernen der tierischen Protozoenzellen gelte.

Nach Lubarsch handelt es sich um Degenerationsprodukte, bzw. um einen in Karyorrhexis befindlichen Kern*), und es ist weder Feinberg, noch den anderen Anhängern der parasitären Krebstheorie gelungen, diese Anschauung zu widerlegen.

Es ist, nach Lubarsch, Feinberg auch nicht gelungen nachzuweisen, daß seine Parasiten in allen Karzinomen vorkommen, daß in jeder Krebszelle ein Parasit vorhanden sei, was gerade nach seiner Anschauung über die Wirkungsweise der Parasiten der Fall sein müßte, und daß ferner diese Zelleinschlüsse nur in Karzinomen vorkommen. Es ist vielmehr, nach Lubarsch, das Gegenteil von den verschiedensten Autoren in überzeugender Weise demonstriert worden.

Außerdem konnte A. Schuberg[3]) nachweisen, und zwar an den eigenen Präparaten Feinberg's, daß die von Feinberg beschriebenen Kokzidienzellen, an denen Feinberg den Kern, aus Kernpunkt und Hof bestehend, gesehen haben will, eine Beobachtung, die ihm als Stützpunkt

[1]) Vgl. Lubarsch: Enzyklopäd. Jahrb., N. F., Bd. 28, S. 333. Vgl. auch: Pathol. Anatomie und Krebsforschung. Wiesbaden 1902. S. 12ff.

[2]) Enzyklop. Jahrb., N. F., Bd. 28, S. 333.

*) Pathol. Anatomie usw.

[3]) Archiv f. Protistenkunde, Bd. V, 1904, S. 122. Vgl. auch Ch. Ladame: Un nouveau parasite du cancer. Le corpuscule de Feinberg (Travaux de l'Institut pathol. de Lausanne, 1904). Blum (Virch. Arch. Bd. 179, 1905, H. 111).

für die Ansicht von der Protozoennatur des Histosporidiums diente, gar keine Kokzidien waren, sondern Kalkkörperchen eines Zystizerkus.

Wir haben gesehen, daß bisher von den Anhängern der parasitären Theorie nur allgemein Sporozoen, oder Unterabteilungen derselben, Mikrosporidien, Kokzidien und Gregarinen in Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht wurden.

Wir haben aber auch schon erwähnt, daß einzelne Forscher, wie z. B. Sjöbring, die von ihnen als Parasiten beschriebenen Zelleinschlüsse zu den Rhizopoden zählten (vgl. S. 627).

Nun glaubten auch einige Forscher Amöben für die Krebsentstehung verantwortlich machen zu müssen.

Die Amöben bilden, wie wir gesehen haben (vgl. S. 593), eine Ordnung der Rhizopoden.

Der erste Autor nun, der die in den Krebszellen gefundenen Zelleinschlüsse für Amöben hielt, war Plimmer[1]), der durch seine Präpraparationsmethode den Beweis hierfür erbracht zu haben glaubte. (Härtung in einer Lösung von doppeltchromsaurem Kali 5% und in gesättigter Sublimatlösung 0,75%, dann Abspülung, weitere Härtung in Alkohol und Färbung mit dem Dreifarbengemisch nach Ehrlich-Biondi.)

Einen weiteren Beweis dafür, daß es sich um Amöben handelt, brachte Plimmer nicht.

Einige Zeit später beschrieb v. Leyden[2]) Amöbenbefunde in der Aszitesflüssigkeit eines krebskranken Menschen, die er in Beziehungen zur Krebskrankheit glaubte bringen zu können.

Nun haben schon vorher Lieberkühn und andere Forscher in der Aszitesflüssigkeit amöbenartige Zellen gesehen, aber nicht weiter beachtet. Erst v. Leyden und Schaudinn haben sie als eine eigene Art beschrieben.

In der Aszitesflüssigkeit fanden diese Forscher neben weißen, roten Blutkörperchen und Endothelzellen gewisse, in großer Anzahl vorhandene, rundliche, mit fettartigen Tropfen und gelbem Pigment ausgefüllte Zellen, die in größeren Gruppen zusammenhingen und schwer voneinander zu trennen waren. Schaudinn beschrieb diese Gebilde als Zellen von Kugelform im Ruhezustande, die mit Buckeln und Höckern besetzt wären.

Die Hauptmasse bildet ein mehr hyalines Plasma, daneben besitzen diese Gebilde ein mehr opakes Plasma mit zahlreichen, stark lichtbrechenden, gelblichen Körnern.

Die Bewegung dieser Gebilde ist eine langsame. Eine breite Pseudopodienplatte wird vorgestreckt, einzelne dünne Stränge, oft über den Rand hinausragend, bilden lange, spitze Pseudopodien, deren Basen dann wie durch eine Schwimmhaut verbunden sind.

Die gelblichen Einschlüsse in diesen Gebilden rühren, nach Schaudinn, von verdautem Hämoglobin her. Die Amöbe nährt sich von weißen und roten Blutkörperchen.

Im Plasma befinden sich viele Vakuolen, darunter eine pulsierende (Fig. 45 *cv*), die sich viertelstündlich zusammenzieht. Die Amöbe ist einkernig, die Kerngröße bildet konstant $^1/_5$ des Körperdurchmessers.

[1]) Brit. med. Journ. Dez. 1892.

[2]) Sitzungsberichte der Berliner Akademie der Wissenschaften, 1896, p. 951—963.

Die Fortpflanzung geschieht durch Teilung oder Knospung. Auch bei der Teilung bleibt das Verhältnis zwischen Kern und Plasma konstant!

Der Kern teilt sich durch direkte Teilung, die Knospe, welche über die Oberfläche vorspringt, löst sich ab und kriecht als selbständige Amöbe weiter.

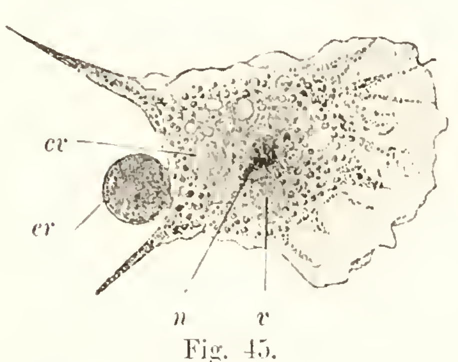


Fig. 45.
Leydenia gemmipara Schaudinn. Amöbe in Ruhe. r Vakuole, n Kern. er rotes Blutkörperchen. cr – kontraktile Vakuole. Aus Doflein.

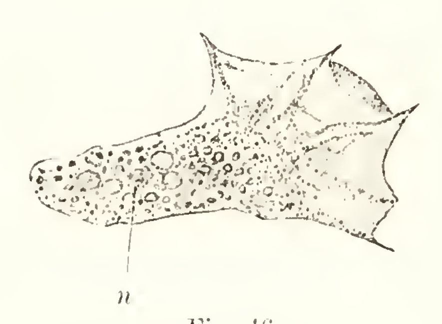


Fig. 46.
Leydenia gemmipara Schaudinn. Amöbe in Bewegung. n – Kern. Aus Doflein.

Diese kann sich sofort wieder teilen und Haufen kleiner Amöben bilden.

Diese Amöbe wurde als „Leydenia gemmipara Schaudinn" beschrieben.

Für die Amöbennatur spricht allerdings die kontraktile Vakuole und die Art der Fortpflanzung! (Vgl. auch S. 593.) Diese Amöbe wurde bald darauf auch von Lauenstein[1]) in der Aszitesflüssigkeit einer an Carcinoma ventriculi leidenden Patientin beobachtet, und G. Eisen[2]) will sogar direkt beobachtet haben, wie diese Amöben, die er als „Cancriamoeba macroglossa" bezeichnet, in warmer Flüssigkeit durch Sporen und amitotische Kernteilung sich vermehrten. Alle Forscher stimmten darin überein, daß die Amöbe gegen Kälte sehr empfindlich wäre.

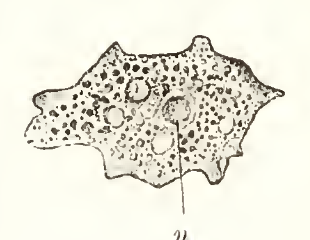


Fig. 47.
Leydenia gemmipara Schaudinn. Amöbe in Bewegung mit fadenförmigen Pseudopodien. n – Kern.

L. Pfeiffer[3]) bezweifelte jedoch die Amöbennatur der von Leyden und Schaudinn beschriebenen Gebilde und glaubte, daß es sich um eine von den Körpergeweben herstammende Exsudatzelle handle. Derselben Ansicht war auch Feinberg[4]), der sogar behauptete, daß Schaudinn die Gläschen mit Amöben verunreinigt hätte.

Es unterliegt nun keinem Zweifel, daß Leyden und Schaudinn Amöben vor sich gehabt haben, kommen doch Protozoen in so vielen Körpersäften, z. B. im pleuritischen Exsudat, vor (vgl. S. 607), daß auch die Möglichkeit vorliegt, sie in einer Aszitesflüssigkeit vorzufinden.

[1]) Deutsche med. Wochenschr., 1897, S. 733.
[2]) Med. Rep. New York, Juli 1900.
[3]) Münchener med. Wochenschr., 1896, S. 894.
[4]) Fortschritte der Medizin, Bd. 17, Nr. 1 und: Deutsche med. Wochenschr. März 1902.

Aber die Pathogenität der Amöben stand nicht fest. Selbst bei der Dysenterie, die doch nach der Ansicht der meisten Autoren durch eine Amöbe verursacht wird, glaubte z. B. Doflein, daß die Amöben nur Transportträger für die pathogenen Bakterien wären (vgl. S. 596).

Daß aber Amöben imstande wären, eine Geschwulst hervorzurufen, hat bisher noch kein Forscher nachweisen können, nur Korotneff glaubte, wie wir gesehen haben, daß auch sein Rhopalocephalus ein amöbenartiges Stadium durchmache (vgl. S. 641).

Auch **Spirochäten** sind in ätiologische Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht worden.

Der erste Forscher, der zwar nicht die Spirochäten als eigentliche Krebserreger ansprach, ihr Vorkommen in Krebsgeschwülsten aber für bedeutungsvoll hielt, war Harvey R. Gaylord[1]), der im Jahre 1905, bei transplantierten Mäusegeschwülsten in den Vakuolen der Epithelzelle Gebilde vorfand, die er für Spirochäten hielt.

Kurz darauf teilte auch Waldemar Loewenthal[2]) ähnliche Parasitenbefunde in Krebsgeschwülsten mit und bezeichnete den von ihm beobachteten Parasiten als „Spirochaeta microgyrata“.

Gelegentlich der 12. Tagung der Deutschen Pathol. Gesellschaft zu Kiel im April 1908 berichtete dann besonders Simmonds (Hamburg) über Spirochätenbefunde in zerfallenen Krebsgeschwülsten, aber niemals in geschlossenen Tumoren.

Diese Spirochäten stammen, nach Simmonds, in der Regel aus der Mundhöhle und finden sich nur in Geschwülsten, bei denen eine Infizierung mit Mundbakterien möglich ist. Die Parasiten werden in den oberflächlichen Krebsschichten, mit anderen Bakterien reichlich gemischt, angetroffen und sind zum Teil schuld an dem Fötor der Tumoren.

Im übrigen sind sie harmlose Schmarotzer und finden sich nur zwischen den Epithelien, aber niemals in den Epithelien.

Auch Schmorl, Aschoff u. a. schlossen sich der Ansicht Simmonds' an, ebenso auch Gaylord, der schließlich sich zu der Ansicht bekehrte, daß die Spirochäten nichts mit dem Krebs zu tun hätten!

Wir haben auch schon an einer anderen Stelle auf die Untersuchungen von F. Daels[3]) hingewiesen (vgl. Bd. III$_2$, S. 485), der den experimentellen Beweis erbrachte, daß zwischen den karzinomatösen und spirillischen Vorgängen ein bestimmter Antagonismus besteht. Die Spirilleninfektion schützt in gewissem Maße gegen die Karzinominfektion. Besonders zeigten diejenigen Tiere diese Erscheinungen, die 9—25 Tage vor der Krebsimpfung mit Spirillen geimpft worden sind.

Die Blastomyzetentheorie.

Kurzer, allgemeiner Überblick über Klassifikation, Struktur und Biologie der Hefepilze. Nicht pathogene und pathogene Hefearten (Busse's Untersuchungen). Die Beziehungen der Hefepilze zur Krebsätiologie. Russel's Fuchsinkörperchen. Sanfelice's Untersuchungen über pathogene Hefen und ihre Be-

[1]) Eight annual Report of the work of the Cancer Laboratory of the New York State Dep. of Health (University of Buffalo) for the Year 1907, p. 31 (Einzelheiten uber die Technik siehe Originalarbeit).

[2]) Berliner klin. Wochenschrift, 1906, Nr. 10.

[3]) Archiv f. Hygiene, Bd. 72, 1910, S. 257.

ziehungen zur Krebsbildung. Saccharomyces neoformans als Krebserreger. Weitere Blastomyzetenbefunde in Krebsgeschwülsten (Maffucci und Sirleo. Kahane. Curtis u. a.). Verteidigung der Sanfelice'schen Blastomyzetentheorie durch Roncali. Bekämpfung der Blastomyzetentheorie. [Irrtümer in bezug auf Morphologie (Zelldegeneration); spezifische Färbung für Blastomyzeten irrig; die experimentell erzeugten Tumoren sind Granulome]. Sanfelice's Verteidigung. Plimmer. Gaylord und Leopold's Untersuchungen zur Stütze der Blastomyzetentheorie. Experimenteller Nachweis über die Herkunft der Plimmer'schen Gebilde. Plimmer'sche Körperchen als Degenerationsprodukte des Kerns. Antikörper im Blute von mit Hefe vorbehandelten Tieren, bei Krebskranken nicht nachweisbar.

Ungefähr zu derselben Zeit. als man Parasiten aus der Klasse der Sporozoen mit der Krebsbildung in Beziehung zu bringen suchte, glaubten einige Forscher, durch Befunde von Hefepilzen in Karzinomen veranlaßt, diesen Pilzen eine große Rolle bei der Entstehung der Krebsgeschwulst zuschreiben zu müssen. Besonders eifrig vertraten diesen Standpunkt italienische Forscher.

Es ist hier nun nicht unsere Aufgabe, die ungeheure Literatur über die Hefepilze eingehender zu studieren[1], wir wollen nur kurz die Ergebnisse der Forschungen über die Klassifikation, Struktur und Biologie mitteilen, soweit sie für unsere Zwecke notwendig sind.

Die Hefezellen nehmen im Naturreiche eine eigenartige Stellung ein, man betrachtet sie teils als Protozoen, teils als Pflanzengebilde. Nach Strasburger[2]) hat das Protoplasma keine eigentliche Struktur und bleibt in innigem Zusammenhang mit seiner Zellmembran. Ein Zurückweichen des Protoplasmas von der Zellmembran kommt weder bei der Sporenbildung, noch bei pathologischen Vorgängen in der Hefezelle vor, während dies bei den Protozoen der Fall ist.

Lennis[3]) zählt als 42. Ordnung der Fungi die Blastomyzeten (Sproßpilze) auf, deren Thallus einzellig ist und aus kurzen Zellen besteht. Die Vermehrung dieser Gebilde geschieht durch hefeartige Sprossung, oder auch durch endogene Sporenbildung.

Als einzige und 185. Familie führt er die Saccharomyzetespilze an, die zuerst im Jahre 1826 von Desmazières entdeckt, aber für Infusorien gehalten worden waren.

Diese Organismen haben kein Chlorophyll.

Lennis unterscheidet noch verschiedene Arten von Saccharomyzes, z. B. S. Meyen, S. cerevisiae usw. Die neuesten Bearbeiter dieses Gegenstandes. wie z. B. Schenck[4]), klassifizieren die Hefezellen, speziell die Saccharomyzesarten, folgendermaßen:

Bei den Kryptogamen bilden die 12. Klasse die Hyphomyzeten, die 2. Unterklasse die Askomyzeten (Schlauchpilze), und die 6. Ordnung dieser bildet der Saccharomyzes.

Unter dieser Bezeichnung versteht man die vereinigten Bier-, Branntwein- und Weinhefen. Sie stellen einfache, einzellige Pilze dar, welche in Form von kugligen Konidien, die im Innern einen Kern haben, weiter sprossen. Sie haben keine Myzelbildung! Bei Zutritt von Sauerstoff und bei günstiger Temperatur bilden die Hefen Sporangien, die äußerlich

[1]) Vgl. z. B. Brefeld: Allg. Betrachtungen über die Hefe als Kulturpflanze (Landw. Jahrb., Bd. IV). Lydia Rabinowitsch: Unters. über pathogene Hefearten (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 21, S. 11) u. a.

[2]) Botanisches Praktikum, 1884.

[3]) Synopsis der 3 Naturreiche, 1886, Bd. II, S. 595.

[4]) In Strasburger: Lehrbuch d. Botanik. 5. Aufl. Jena 1902, p. 302.

den Konidien gleichen, im Innern aber einige wenige Sporen erzeugen. Die Hefezellen sind bekanntlich die Gärungserreger. (Spaltung des Zuckers in Alkohol unter Kohlensäureabscheidung!)

Die Bierhefepilze erhält man nur durch Kulturen, der Weinhefepilz hingegen kommt in der Natur im Boden der Weinberge vor, von dem aus er dann in den Rebstock gelangt. Die Hefepilze sind, nach Schenck, selbständige Pilze!

Eingehende Untersuchungen über die Struktur der Hefezelle und über den Kern derselben stellte P. A. Dangeard[1]) an. Man war früher im Zweifel, ob die Hefezelle einen Kern hat; Dangeard behauptete jedoch, daß die Hefezelle stets einen Kern habe, mit einer doppelt konturierten Kernmembran und deutlichem Nukleolus!

Unter der Zellmembran liegt, nach Dangeard, eine dicke Protoplasmaschicht, und dieser, im Innern anliegend, der Kern, so lange er in Ruhe ist!

Bei der Sprossung verhält sich nun der Kern zuerst passiv. Die junge Sproßzelle ist mit eben solcher Protoplasmaschicht ausgestattet wie die Mutterzelle und durch ein sehr feines Sterigma mit ihr verbunden.

Der Kern begibt sich dann zu der Einmündungsöffnung der neuen Zelle und teilt sich hier so, daß die Teilungsrichtung senkrecht zu der durch die beiden Zellen gelegten Achse steht. Der eine Kern geht dann durch das Sterigma in die Tochterzelle über. Der Durchtritt des Kerns durch die feine Öffnung wird dadurch ermöglicht, daß Membran und Nukleolus sich erst später bilden.

Auf diesen Vorgang ist es wohl zurückzuführen, daß einige Forscher das Vorhandensein eines Nukleolus in den Hefezellen entschieden bestreiten.

Feinberg[2]) z. B. behauptet, daß die Hefezellen im allgemeinen einen runden, homogenen Kernkörper, aus verschiedenen Chromatinkörnern bestehend, haben, aber niemals einen Nukleolus!

Nach Feinberg haben die einzelligen Organismen (vgl. auch S. 593) und die Hefezellen keine Nukleolen oder Nukleolarsubstanz, sondern nur Kernpunkte. Der Kern der Protozoen unterscheidet sich von dem der Hefezellen jedoch dadurch, daß der erstere allseitig von dem Kernsaft, in Gestalt einer ziemlich breiten, scharf begrenzten Zone umgeben ist, welch letztere den Kernpunkt von dem Protoplasma trennt, während der Kernpunkt der Hefezelle im allgemeinen an das Protoplasma grenzt. Beide Kernpunkte färben sich mit Methylenblau-Eosin rot.

Die Hefezellen sind in bezug auf ihre Biologie eifrig untersucht worden, und die Forschungen haben interessante Ergebnisse geliefert.

Uns interessiert an dieser Stelle hauptsächlich die Tatsache, daß der Saccharomyzespilz, im Verhältnis zu den Protozoen, besonders den Amöben (vgl. S. 594 u. 657), viel eher Kälte und Austrocknung verträgt.

G. Schröder[3]) z. B. fand den Saccharomyzes bei lufttrockner Aufbewahrung noch nach 13 Jahren lebensfähig.

[1]) La structure des levures et leur développement (Le Botaniste, 1891, Heft 6, p. 282).

[2]) l. c. S. 590 und: Über den Bau der Hefezellen und ihre Unterscheidung von einzelligen, tierischen Organismen (Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft, 1902, Bd. XX, Heft 9).

[3]) Untersuch. aus dem botan. Institut. Tübingen 1886. Bd. 2, p. 15.

Man hat auch versucht, die Wirkung der Hefezellen auf den tierischen Organismus zu erforschen.

Joh. Neumayer[1]) züchtete die Hefezellen (Saccharomyces apiculatus) nach Hansen's[2]) Methode und führte sie in Reinkultur in den Magen ein! Irgendwelche krankhafte Erscheinungen traten nicht auf.

Subkutan injiziert, gehen die Hefezellen, nach Neumayer, bald zugrunde! Hingegen konnte Raum[3]), durch Injektion von Reinkulturen der verschiedensten Hefearten in das Blut von Kaninchen, Fieber und Kollaps erzeugen.

In einem Falle, wo die Kulturen in das Bindegewebe gelangten, entstand eine Geschwulst, die eine käsige Masse mit vielen Blastomyzeten enthielt.

In der Natur sind die Blastomyzeten ungeheuer verbreitet. Sanfelice[4]) fand sie z. B. zahlreich in dem Safte von Orangen und Limonen. Aber auch in menschlichen Organen sind diese Pilze gefunden worden, ohne eine krankmachende Wirkung verursacht zu haben.

Maffucci und Sirleo[5]) fanden in der Lunge von Meerschweinchen den Saccharomyces niger, der die Zellen, wo er sich einnistet, wohl zerstören, aber auch von der Zelle zerstört werden kann.

Bertarelli und Calamida[6]) entdeckten Blastomyzeten, sowohl in normalen, als auch in pathologischen Tonsillen und konnten auch mehrere Arten züchten, aber keine dieser Kulturen war für den tierischen Organismus pathogen.

Eine Kultur, Kaninchen injiziert, verursachte Kachexie; doch sprechen sich diese Forscher sehr vorsichtig über die Pathogenität dieser Kultur aus.

Die Pathogenität einiger Hefearten erkannte zuerst Otto Busse[7]), der in einem Riesenzellensarkom der Tibia Hefepilze fand, die er in Reinkulturen züchten konnte. Bei Verimpfung dieser Kulturen auf Tiere, erwies sich dieser Pilz als pathogen, indem er eine, unter dem Bilde einer chronischen Pyämie verlaufende Erkrankung hervorrief*).

Bei dieser Erkrankung fand Busse Hefepilze, entweder in den Zellen als sog. Zelleinschlüsse, oder auch außerhalb der Zellen in den Spalten des Gewebes, teils nackt, teils von einem homogenen Saume, wie von einer Kapsel umgeben.

Innerhalb der Kapsel befindet sich ein doppelt konturiertes Zentrum mit einem oder mehreren glänzenden Körpern und von runder Gestalt. Die Größe dieses Gebildes schwankt zwischen der eines großen Kernkörperchens und der einer Leberzelle.

[1]) Untersuch. über die Wirkung der verschiedenen Hefearten. I.-D. München 1890.

[2]) Vgl. Zentralbl. f. Bakteriol., II, Abt. I, 1895, p. 1898.

[3]) Zur Morphologie und Biologie der Sproßpilze (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. X, S. 1).

[4]) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 23, 1898, Nr. 8/9; Bd. 31, 1902, Nr. 6; La Riforma med., 1902, Nr. 58 ff.

[5]) Policlinico, 1895, Fasc. 3 und 5.

[6]) Zentralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, S. 60. Vgl. auch de Simoni: ibidem, Bd. 22, 1897.

[7]) Zentralbl. f. Bakt., 1894, Bd. 16, S. 175. Über Saccharomycosis hominis: Virchow's Archiv, Bd. 140, 1895. Experimentelle Untersuchungen über Saccharomycosis: ibidem, Bd. 144, 1896. Die Hefen als Krankheitserreger (Monographie), Berlin 1897. Vgl. auch: Rabinowitsch: Untersuchungen über pathogene Hefearten: Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 21, S. 11. Buschke: Über Hefemycosen bei Tieren und Menschen: Volkmann's Sammlung klin. Vortr., Nr. 218, N. F., 1898. F. Krause: Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 41, Nr. 1. Fabry und Kirsch: Arch. f. Dermat. und Syphilis Bd. 77, 3.

*) Vgl. auch Lubarsch: Ergebnisse der Allg. Pathologie usw., Bd. II, 1897, S. 619.

Busse gelang es, Kulturen zu züchten auf Gelatine, Agar, Kartoffeln und saurem Pflaumendekokt: diese Kulturen wachsen bei einer Temperatur zwischen 10—38° C und haben eine weiße Farbe.

In jungen Kulturen zeigen die einzelnen Organismen eine einfache Kontur, erst nach mehreren Tagen eine deutliche Membran.

Impfungen mit diesen Kulturen auf Tierkörper riefen eine lokale, zur Eiterung führende Entzündung hervor, die aber allmählich verheilte. Auf weiße Mäuse wirkt die Impfung tödlich.

Die Tatsache, daß es pathogene Hefearten gäbe, wurde auch von Curtis[1]) bestätigt, der gleichfalls einen tödlich verlaufenen Fall von Hefeinfektion bei einem Menschen beobachtete.

Auch dieser Forscher konnte die Hefepilze kultivieren und durch Impfungen mit diesen Kulturen entzündliche und nekrobiotische Prozesse im Tierkörper hervorrufen.

Ebenso beobachtete auch Gilchrist[2]) einen Fall von Saccharomycosis hominis, nur mit dem Unterschiede, daß dieser Forscher die Parasiten, die er als runde Körperchen, kleiner als eine Epithelzelle, beschreibt, nicht als Zelleinschlüsse, sondern zwischen den Zellen und in dem Bindegewebe vorfand.

Späterhin untersuchte diese pathogenen Hefearten besonders eingehend Wilhelm Franck[3]).

Nach den Untersuchungen dieses Forschers sind für die Hefeinfektion charakteristisch Knötchen von eigenartigem Typus. Diese bestehen aus einer massenhaften Anhäufung von Hefezellen mit entzündlich gewucherten Elementen des Gewebes selbst. Das Gewebe, wo sich der Parasit ansiedelt, verhält sich, nach Franck, passiv!

Der erste Forscher, der nun die Blastomyzeten zur Krebsätiologie in Beziehung brachte, war William Russel[4]).

Mittels einer eigenen Färbemethode glaubte Russel die Parasiten vom Zellgewebe unterscheiden zu können.

Russel färbte Krebsschnitte in mit 2proz. Karbolwasser gesättigter Fuchsinlösung, wusch dann 3—4 Minuten die Präparate in Wasser und ½ Minute in absolutem Alkohol. Die Gegenfärbung nahm Russel mittels Jodgrün (Grübler) vor (Lösung 1 : 100 2proz. Karbolwasser), 5 Minuten lang, dann rasche Entwässerung in Alkohol absol., Einbettung in Balsam. Durch diese Färbemethode erscheinen die Parasiten als rote, glänzende Gebilde, die Russel als „fuchsine bodies" bezeichnete, während alles andere sich graugrün färbt. Auch mittels Eosin werden diese Gebilde gefärbt.

Diese Körperchen fand Russel in Gruppen von 2—20 Stück, oft in Vakuolen liegend, in- und außerhalb der Krebszellen, im Stroma und an der Peripherie, besonders an den Lymphbahnen und Lymphgefäßen. Die Körperchen haben eine sphärische Form, die Größe eines roten Blutkörperchens, sind homogen und strukturlos und oft durch kurze, feine Fäden miteinander verbunden.

[1]) Sur un nouveau parasite trouvé dans un néoplasme (Soc. biol., 1895) und: Saccharomycose humaine (Institut Pasteur, 1896, p. 448).

[2]) A case of blastomycetic dermatitis in man (John Hopkins Hospital Reports, vol. 1). Vgl. auch Colpe (Arch. f. Gynäkologie, Bd. 47, Heft 3).

[3]) Untersuchungen über pathogene Hefe. I.-D. Greifswald 1902.

[4]) An address on a characteristic organisme of Cancer (Brit. med. J., 1890, Vol. II, p. 1356, mit 2 kolorierten Tafeln) und: Die Mikroorganismen des Carcinoms (Wiener med. Blätter, 1891, p. 4). Vgl. auch: The Lancet, 29. April 1899.

Aber Russel erwähnt ausdrücklich, daß er diese Gebilde nicht nur in Krebsgeschwülsten, sondern auch in Adenomen, Gummata und bei tuberkulösen Gelenkaffektionen gefunden habe.

Auf Grund dieser Differenz in der Farbenaufnahme glaubt Russel, daß es sich um Parasiten handle:

„That the organisme here is a fungus which belongs to the sprouting fungi" (Sproßpilze Naegeli).

Einen weiteren Beweis dafür, daß es sich um Blastomyzeten handle, bringt Russel nicht. Er glaubte nur, daß Wickham's Parasiten (vgl. S. 568) mit den von ihm beschriebenen identisch wären.

Über die Bedeutung der Russel'schen Körperchen und über ihre Natur entspann sich bald eine sehr lebhafte Diskussion.

Cazin[1]), der etwa zu derselben Zeit dieselben Gebilde wie Russel beschrieb, hielt diese Organismen für nicht parasitärer Natur, sondern für Produkte einer hyalinen Degeneration des Zellprotoplasmas. Die Arbeit von Cazin wurde nicht weiter beachtet, während die Anhänger der parasitären Theorie der Russel'schen Veröffentlichung sehr sympathisch gegenüberstanden, obwohl Russel selbst zugab, daß die von ihm beschriebenen Organismen nicht ausschließlich in Karzinomen vorkämen.

Cazin[2]) fand späterhin dieselben Gebilde auch in entzündeten und tuberkulösen Geweben.

Zum Nachweis der hyalinen Degeneration bediente sich Cazin der von Vincent*) angegebenen Färbemethode (Schnitte mit Ammoniak behandelt, dann gewaschen, Färbung mit einer konzentrierten Safraninlösung, Entfärbung mit Essigsäure und Alkohol).

Auch K. Touton[3]) sah ähnliche Organismen, die er zuerst für Sporozoiten, späterhin[4]) aber für Russel'sche Körperchen hielt, in sarkomatösen Hautknoten.

Ebenso beobachtete Letulle[5]) in tuberkulösen Ganglien das Vorkommen von Russel'schen Körperchen und Borrel[6]) bei syphilitischen und tuberkulösen Affektionen.

Seifert[7]) fand Russel'sche Körperchen, sowohl bei akuten, als auch bei chronischen, spezifischen und nichtspezifischen Entzündungen der oberen Luftwege, ja sogar in der normalen Nasenschleimhaut! Seifert hielt diese Gebilde, ebenso wie Cazin, für das Produkt einer hyalinen Degeneration in den fixen Bindegewebs- und Epithelialzellen.

Die Russel'schen Körperchen haben also, nach den Untersuchungen aller dieser Forscher, absolut nichts Spezifisches und sind in keiner Weise charakteristisch für Krebstumoren. Dazu kommt, daß Feinberg[8]) diese Organismen niemals in frischen Krebsen und nie in den Parenchymzellen gefunden haben will.

Nichtsdestoweniger erregten die Russel'schen Gebilde doch das

[1]) Journ. de l'Anatomie et de la Phys., 1890, p. 593.
[2]) Arch. génér. de Med. Jan. 1892 und: Des Origines et des Modes de Transmission du Cancer par M. Cazin. Paris 1894, S. 26ff.
*) Semaine méd., 1890, p. 77.
[3]) Münchener med. Wochenschr., 1893, Nr. 2 und 3.
[4]) Virchow's Archiv, Bd. 132, 1893, S. 427.
[5]) Bullet. soc. anat. 15. Mai 1891.
[6]) Annales de l'Institut Pasteur, 1901, Nr. 2.
[7]) Sitzungsberichte der Würzburger phys. med. Ges. März 1894.
[8]) l. c. S. 590.

Interesse aller Forscher, und allgemein bemühte man sich zu ergründen, um was es sich eigentlich hierbei handle.

Die meisten Forscher neigten, wie wir eben gesehen haben, der Ansicht zu, daß es sich um Produkte einer hyalinen Degeneration handle. Auch Dean[1]) spricht sich in diesem Sinne aus, da diese Körperchen sich auch mit Eosin und nach Gram färben.

Shattock und Ballance[2]) bestritten ebenfalls die parasitäre Natur der Russel'schen Gebilde, da Blutplättchen im geronnenen Blute genau dieselben tinktoriellen Eigenschaften besäßen.

Nach Ansicht dieser Forscher handelt es sich bei den Russel'schen Körperchen um eine besondere Gerinnung des Zelleiweißes — also auch um ein Degenerationsprodukt.

Hingegen glaubte Raum[3]), daß es sich um rote Blutkörperchen, und Nepveu[4]), daß es sich um Derivate von Leukozyten handle.

K. Touton[5]), der, wie wir vorhin erwähnten, Russel'sche Körperchen in sarkomatösen Hautknoten fand, hielt die in den Bindegewebszellen, bzw. deren Abkömmlingen, vielleicht auch in wandernden Leukozyten vorkommenden Kugeln, als aus dem Blut hervorgegangen, und zwar aus einer in den Blutgefäßen vorhandenen, homogenen (hyalinen), Thromben bildenden Substanz (globöse, hyaline Degeneration, nach Klebs*)).

Pianese[6]) führte das Entstehen der Russel'schen Körperchen auf eine Kolloiddegeneration des hyalinisierten Protoplasmas zurück.

Viele Forscher behaupteten auch, daß es sich bei den Russel'schen Körperchen um normale Zellbestandteile handle.

Steinhaus[7]) sah die Russel'schen Gebilde als Nukleoli an, da durch die Russel'sche Färbemethode ruhende Kerne grün und mitotische rot gefärbt werden.

Auch Noeggerath[8]) hielt die Russel'schen Körperchen für das Produkt einer ungleichen Kernteilung, wie sie anatomisch von Auerbach und Moritz Nußbaum[9]) beobachtet worden ist.

Es handelt sich, nach Noeggerath, um Nukleoli; denn in einem gewissen Stadium des Karzinoms spaltet sich die chromophile Substanz des Kerns in eine chlorophile und fuchsinophile!

Noeggerath identifizierte die Russel'schen Körperchen mit Sjöbring's Parasiten[10]), besonders ähnlich wäre die eosinophile Eigenschaft derselben bei Doppelfärbung mit Hämatoxylin.

Andere Forscher hingegen identifizierten die Russel'schen Körperchen mit den Altmann'schen Granulis, mit denen wir uns schon vielfach beschäftigt haben[11]).

[1]) Lancet, April 1891.

[2]) Brit. med. Journ., 1891, S. 1576.

[3]) Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 39, p. 1371.

[4]) Arch. génér. de Méd., Jan. 1892 und 1891. Vgl. auch Congrès de l'association française, Marseille 1891.

[5]) Über Russel'sche Fuchsinkörperchen und Goldmann'sche Kugelzellen (Virchow's Arch., Bd. 132, 1893, S. 427).

*) Allg. Pathologie, Bd. II, S. 125. Vgl. auch Goldmann: Beitrag zur Lehre von dem malignem Lymphom (Zentralbl. f. allg. Pathol., 1892, H. 16, S. 665).

[6]) l. c. S. 155.

[7]) Zentralblatt für allg. Pathologie, 1891, II.

[8]) l. c. S. 133. [9]) Vgl. S. 435 und S. 611.

[10]) Vgl. S. 623. [11]) Vgl. S. 110, 161 usw.

Einer der eifrigsten Verfechter dieser Hypothese war R. Klien[1]). Wie wir schon an einer früheren Stelle (vgl. S. 412) erörtert haben, handelt es sich bei den Altmann'schen Zellgranulis nicht um Bestandteile des Kerns, sondern des Zellprotoplasmas.

Klien kam nun bei seinen Untersuchungen zu folgendem Ergebnis:

1. Die Russel'schen Fuchsinkörperchen sind nicht parasitären Ursprungs;
2. haben diese Gebilde keine spezifische Beziehung zur Krebsbildung;
3. entstehen diese Körperchen innerhalb der Gewebszellen, im Verlaufe verschiedener, pathologischer Prozesse;
4. sind sie identisch mit den von Altmann[2]) beschriebenen, durch Fettassimilation vergrößerten Zellgranulis.

Die Klien'sche Hypothese fand viele Anhänger. Karg[3]), Raum[4]), H. Tillmanns[5]), Lubarsch[6]) u. a. schlossen sich der Klien'schen Ansicht an.

Bis in die jüngste Zeit hinein, war man sich über die Entstehung und Bedeutung der Russel'schen Körperchen nicht einig.

Nach den Untersuchungen von Johannes Fick[7]) entstehen die Russel'schen Körperchen ausschließlich in Plasmazellen, niemals in Leukozyten, Endothelien usw. Die Körperchen entwickeln sich aus den Granulis, unter Mitwirkung von Bestandteilen roter Blutkörperchen, aus denen sich auch zugleich oft Hämosiderin bildet. Wo sie in normalen Geweben vorkommen, sind sie, nach Fick, Residuen abgelaufener Entzündung.

Paul Weill[8]) hält die Russel'schen Fuchsinkörperchen für Plasmazellen mit vakuolisiertem Protoplasma. Das Volumen ist größer als die übrigen Lymphozyten, und das Protoplasma ist von ungleich großen, kugligen Gebilden vollständig ausgefüllt.

Hingegen behauptet in jüngster Zeit Ernestine v. Müller[9]), daß die Entstehung der Russel'schen Körperchen nicht einheitlich sei. Diese Gebilde können nicht nur in Plasmazellen, sondern auch in anderen Zellen entstehen, in denen man häufig Körperchen findet, die vollkommen den Russel'schen Körperchen ähneln. Die in Sarkomen gefundenen Russel'schen Körperchen hält E. v. Müller für das Produkt einer hyalinen Zelldegeneration.

Hingegen fand die Russel'sche Hypothese einen warmen Anhänger in Sanfelice[10]).

Sanfelice verteidigte die Blastomyzetennatur der Russelschen Körperchen, allerdings handle es sich nach seiner Ansicht nur um chromatische Reste von Blastomyzeten.

Den Beweis hierfür glaubte Sanfelice durch das Experiment erbracht zu haben. Durch Impfung mit Reinkulturen von Saccharomyces neoformans[11]) will Sanfelice bei Katzen die Russel'schen Körperchen.

[1]) Über die Beziehung der Russel'schen Fuchsinkörperchen zu den Altmannschen Zellgranulis (Beiträge zur pathol. Anatomie und allg. Pathol., 1892, Bd. XI, p. 117).

[2]) Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1890.

[3]) Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, 1892, Bd. 34.

[4]) Arch. f. mikroskop. Anat., 1892, Bd. 39, S. 137.

[5]) Arch. f. klin. Chirurgie, 1895, Bd. 150, S. 507.

[6]) Pathol. Anatomie und Krebsforschung. Wiesbaden 1902.

[7]) Virch. Arch., Bd. 193, 1908, S. 121.

[8]) Ibidem, Bd. 226, 1919, S. 212.

[9]) Zur Genese der Russel'schen Körperchen (Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie, Bd. 23, 1920, S. 34 — mit 19 Literaturangaben).

[10]) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 23, 1898, Nr. 8/9; ibidem, Bd. 31, 1902, Nr. 6 und La Riforma medica, 1902, Nr. 58—62.

[11]) Wir kommen bald auf diesen Parasiten zurück.

die normalerweise bei diesen Tieren nicht vorkommen, experimentell erzeugt haben.

Nach Sanfelice's Ansicht bilden sich im Blutserum der mit Blastomyzeten behandelten Tiere Antikörper, die die Parasiten in fuchsinophile Körper verwandeln.

Sanfelice[1]) war der erste Forscher, der durch viele, gründliche Studien die Beziehungen der Blastomyzeten zur Krebsentstehung zu erforschen suchte.

Seine ersten Untersuchungen stellte Sanfelice an den in dem Safte von Limonen und Orangen gefundenen Blastomyzeten an (vgl. S. 661), deren Morphologie und Biologie er zu ergründen versuchte.

Sanfelice glaubte nun verschiedene, pathogene Blastomyzeten gefunden zu haben.

Die erste pathogene Blastomyzetenart, die Sanfelice fand, ist besonders für Meerschweinchen pathogen.

Dieser Parasit gedeiht auf gewöhnlichen Nährböden. Man kann bei den Kulturen deutlich eine oberflächliche Schicht (stecknadelkopfgroß, rund und von weißer Farbe) von einer tiefgelegenen (kleiner und gelblichweiß) unterscheiden. Gelatine wird nicht verflüssigt. Der Parasit gehört zu den Saccharomyzesarten, und wegen seiner Eigenschaften nannte ihn Sanfelice „Saccharomyces neoformans"!

Die Zellen dieses Parasiten sind von einer feinen, doppelt konturierten Membran umgeben, färben sich intensiv mit alkoholisch-wässeriger Anilinfarbe und haben keine besondere Struktur.

Im hängenden Gelatinetropfen sieht man unter dem Mikroskop allmählich Knospen entstehen. Dadurch charakterisieren sich die Parasiten als Blastomyzeten.

Sanfelice unterscheidet nun in jeder Blastomyzetenzelle, außer der Membran, noch das Protoplasma und die lichtbrechenden Körner.

Das Protoplasma ist, nach Sanfelice, aus zwei Substanzen zusammengesetzt, welche eine verschiedene Anordnung zeigen können, und von denen die eine sich intensiver färbt als die andere. Oft wechselt aber die Verteilung des Protoplasmas.

Von einem Kern (vgl. S. 660) kann man, nach Sanfelice, bei den Hefezellen nicht sprechen, die lichtbrechenden Körnchen stellen nur einen rudimentären Nukleus vor.

Sanfalice nahm nun Impfungen mit Kulturen von Saccharomyces neoformans (Agar- oder Kartoffelkulturen) an Meerschweinchen vor. Die Kulturen bleiben 5—6 Monate lang virulent. Werden die Parasiten in den Intestinaltraktus eingebracht, dann bleiben die Tiere am Leben, bei subkutaner Injektion in die Haut, Hoden, Leber und in das Peritoneum starben die Tiere durchschnittlich nach 30 Tagen.

Durch Impfung in das Unterhautbindegewebe entwickeln sich nach einigen Tagen Geschwülste bis Haselnußgröße, dabei schwellen auch die benachbarten Lymphdrüsen an.

Die Tumoren bestehen aus einem Gewebe, das dem Fischfleisch ähnlich sieht. Im Peritoneum entwickeln sich weißliche Geschwülste von Hanfkorngröße.

[1]) Contributo alla Morfologia e biologia dei blastomyceti etc. (Annali dell' Istituto d'Igiene, vol. IV, 1894); ferner zahlreiche Abhandlungen veröffentlicht in: Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 17 p. 625, Bd. 18 p. 521, Bd. 20, Bd. 21 Nr. 4 5, Bd. 31 Nr. 6; ferner in: Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 21 S. 32, 391, Bd. 22 S. 171 (mit kolorierten Tafeln), Bd. 26 und Bd. 29. (Vgl. auch Behla's Literaturangaben, S. 179/80).

Die anatomische Untersuchung dieser Tumoren ergab, daß sie aus einem Netz von jungem Bindegewebe bestanden, in dessen Maschen sich mehr oder minder zahlreiche Lymphkörperchen ähnliche, zellige Elemende fanden.

Die Hauptmasse aber bestand aus Parasiten, oft saßen in einer Zelle 2—3 Parasiten. Der Kern der Zellelemente war meist rund und zeigte keine Andeutung einer Fragmentation.

Der größte Teil der Parasiten lag frei. Die jungen Formen haben keine Membran.

Nach Sanfelice beruht die Vergrößerung der Lymphdrüsen mehr auf der ungeheuren Zahl der Parasiten, als auf einer Wucherung der Gewebselemente!

Frisch untersucht, ohne Reagentien, sieht man, daß die runden Blastomyzeten umgeben sind von einer lichtbrechenden, doppeltkonturierten Membran, und daß sich im Innern ein oder mehrere lichtbrechende Körnchen befinden. Das Protoplasma ist hyalin, die Körnchen liegen entweder zentral oder exzentrisch.

Andere Blastomyzeten haben nun eine goldgelbe Farbe, deren Träger die Membran zu sein scheint, welche oft in einzelne Sektoren, konzentrische Kreise, oder auch in gleich große Körnchen oder Segmente aufgelöst ist.

Nach Sanfelice handelt es sich in diesem Falle um einen Degenerationszustand der Blastomyzeten.

Oft kann man nun auch an frischen Präparaten den Fortpflanzungsvorgang beobachten. Durch eine Ausbuchtung der lichtbrechenden Membran bildet sich eine kleine Knospe, welche allmählich an Umfang zunimmt und sich schließlich von der Mutterzelle ablöst. Die lichtbrechenden Granula nehmen an dieser Vermehrung durch Knospung nicht teil.

Die Parasiten konnte Sanfelice dadurch konservieren, daß er einen Glyzerintropfen hinzusetzte. Mit Essigsäure in frischem Zustande behandelt, kommt die lichtbrechende Membran, welche die hyaline umgibt, zum Vorschein.

Nach Sanfelice besteht nun ein großer Unterschied zwischen den Blastomyzeten in Kulturen und denen in Geweben.

Die Gewebsparasiten sind von einer lichtbrechenden und hyalinen Membran umgeben, während die Parasiten in den Kulturen nur eine dünne Membran besitzen. Innerhalb des Organismus findet außerdem die Bildung von Hyphen statt, und die lichtbrechenden Körnchen sind häufiger.

Die Konservierung der Gewebsparasiten fand in Müller'scher Flüssigkeit statt.

Zur Erkennung der Parasiten in Geweben und zur Unterscheidung von Degenerationsprodukten, mit denen sie leicht verwechselt werden können, gab nun Sanfelice für die Parasiten eine spezifische Färbung an:

Kleine Gewebsstücke werden in toto in Lithion-Karmin gelegt, dann mit saurem und absolutem Alkohol behandelt und in Paraffin eingeschlossen. Die Schnitte werden mit Eiweiß auf den Objektträger festgeklebt und, nachdem sie mittels Xylol vom Paraffin befreit worden sind, mit absolutem Alkohol und dann mit Ehrlich's Flüssigkeit 5 bis 10 Minuten behandelt.

Dann wird das Präparat zuerst in Aq. dest. gewaschen und mit

Aq. dest., dem einige Tropfen einer ½proz. Lösung von Oxalsäure zugesetzt sind, behandelt. Dadurch wird die Farbe in den Parasiten fixiert.

Um den Überschuß von Säure zu beseitigen, wird das Präparat gründlich in Aq. dest. gewaschen und mit Alkohol absol. entfärbt, bis aller Farbstoff beseitigt ist. Das Präparat wird dann einige Zeit in Xylol gelegt und darauf in Balsam eingeschlossen.

Bei dieser Färbung erscheinen die Parasiten violett und das Gewebe rot!

Um nun den Beweis dafür zu erbringen, daß Blastomyzeten die Erreger bösartiger Geschwülste, speziell des Karzinoms wären, konnte Sanfelice zwei Wege einschlagen: Entweder Züchtung von Blastomyzeten aus einem menschlichen Karzinom und Impfung auf Tiere — dann müssen Karzinome entstehen — oder Einimpfung von Reinkulturen von Blastomyzeten auf Tiere, dann müssen bösartige Geschwülste sich entwickeln.

Sanfelice wählte den zweiten Weg.

Zu diesem Zwecke impfte Sanfelice mit Reinkulturen von Saccharomyces neoformans (aus der Luft) Hunde, Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hühner.

Die Kulturen waren immer pathogen und gegen Austrocknung sehr widerstandsfähig.

Mäuse starben acht Tage nach Injektion einer Reinkultur in die Bauchhöhle. Bei der Sektion fanden sich viele kleine, weiße Knötchen im Netz, die viel Parasiten enthielten. Diese lagen teils frei (von doppeltkonturierter Membran umgrenzt), teils in Lymphzellen eingeschlossen (mit einem hyalinen Hof umgeben). Bei Mäusen findet nur eine allgemeine Infektion statt, bei Ratten hingegen auch eine Reaktion des Gewebes, die durch eine Wucherung des Bindegewebes, zum Teil aber auch von Epithelzellen, sich offenbart.

Sanfelice bediente sich bei seinen Experimenten späterhin auch Kulturen von Blastomyzeten, die aus Karzinomen gezüchtet waren.

Durch Einimpfung einer solchen Kultur in die hintere Mamma einer Hündin will Sanfelice nach zehn Monaten die Entstehung sarkomähnlicher Geschwülste beobachtet haben. Auch Metastasen sollen sich gezeigt haben. Mikroskopisch bestanden diese Tumoren aus einer Anhäufung von Zellen mit wenigen Parasiten, die in der Peripherie lagen und in der Form von extra- und intrazellulären Fuchsinkörperchen erschienen.

Sanfelice gibt bei seinen späteren Untersuchungen selbst zu, daß diese Impfungen, ohne bestimmte Kautelen vorgenommen, selten zu positiven Resultaten führen. Die Parasiten müssen sich erst an die biochemischen Bedingungen der Gewebe gewöhnen. Deshalb paßte Sanfelice den Parasiten erst durch Impfung von Hund auf Hund an und erst dann, nachdem der Parasit wiederholt den Tierkörper passiert hatte, konnte er bei einer Hündin das obenerwähnte Resultat erzielen.

Sanfelice hat noch eine zweite pathogene Blastomyzetenart entdeckt, die er aus den krebsig entarteten Drüsen eines Ochsen züchtete und als „Saccharomyces litogenes" bezeichnete, wegen der Bildung von kalkigen Massen im Degenerationszustande. Doch schreibt diesem Parasiten Sanfelice weiter keine Beziehungen zur Krebsentstehung zu.

Wir haben schon an einer anderen Stelle (vgl. Bd. III_1, S. 274 und besonders Bd. III_2, S. 518) auf die zahlreichen, späteren Untersuchungen Sanfelice's[1]) zur Stütze seiner Blastomyzetentheorie hingewiesen, insbesondere auch, inwieweit diese Theorie für die Krebstherapie von Bedeutung sein könnte. Wir verweisen auf unsere an dieser Stelle gemachten Ausführungen.

Um positive Ergebnisse zu erzielen, muß man, nach Sanfelice, in Betracht ziehen, daß die künstliche Infizierung der Tiere unter ganz anderen Verhältnissen sich vollzieht, als die natürliche Infektion.

Bei der natürlichen Infizierung findet die Vermehrung der Parasiten, sowie auch die lokale, zellenerregende Toxinproduktion mit einer bestimmten Beschränkung statt, und die Parasiten liegen in der Nähe der proliferierenden Zellen.

Bei der künstlichen Infektion hingegen werden schon in vitro entwickelte Parasiten und Toxine in Berührung mit einer ausgedehnten Oberfläche gebracht.

Will man die Verhältnisse der natürlichen Infektion beim Tierexperiment nachahmen, dann muß man, nach Sanfelice, Tumorstücke in das Abdomen des Versuchstieres verpflanzen, mit gleichzeitiger Einspritzung von Parasiten und Toxinen!

Auf diese Weise bringt man eine beschränkte Anzahl von Parasiten und von deren Toxinen gereizte Zellen mit bestimmten Zellgruppen in Berührung.

Wendet man, nach Sanfelice, diese Impfmethode an, dann wird man auch positive Ergebnisse erzielen.

Bei Vermehrung erzeugen die mit bestimmten, zellulären Gruppen in Berührung stehenden Parasiten das Toxin, das von den Zellen fixiert, den Erreger zu ihrer atypischen Reproduktion vertritt.

Nach Sanfelice ist es also im ersten Moment der Parasit, der einwirkt und in der Folge das Toxin, welches die Tumorbildung erregt.

Die Russel'schen Fuchsinkörperchen stellen, nach Sanfelice, nichts anderes vor, als die durch das spezifische Antitoxin veränderten Parasiten, die als „caput mortuum" im Innern des neoplastischen Gewebes liegen bleiben, während das von den neoplastischen Zellen fixierte Toxin unversehrt bleibt und von Zelle zu Zelle übertragen wird.

Man muß zugeben, daß Sanfelice mit einem großen Aufwand von Fleiß alle Faktoren berücksichtigt hat, die bei der Beweisführung, daß der „Saccharomyces neoformans" der Krebserreger wäre, in Betracht kommen.

Sanfelice hat die Morphologie und Biologie des Parasiten genau zu erforschen versucht, er hat den Parasiten gezüchtet und Impfungen angestellt, also alle Forderungen erfüllt, die man an den Nachweis einer parasitären Theorie der Krebsentstehung nur stellen kann.

Wie weit ihm diese Beweisführung gelungen ist, werden wir sehen. Bis zu Sanfelice's Veröffentlichungen lagen nur die Arbeiten Busse's über pathogene Hefenarten vor (vgl. S. 661). Dieser Autor hatte die Wirkung der pathogenen Hefen unter dem Bilde einer Pyämie beschrieben.

Gegen diese Auffassung wandte sich Sanfelice. In dem Busseschen Falle hätte keine Pyämie vorgelegen, da ja kein Fieber vorhanden gewesen wäre. Die derben Knötchen, die Busse gefunden hat, bestanden nicht aus Eiter, zumal Busse in diesen Knötchen Riesenzellen gefunden hätte. Nach Sanfelice hätte es sich in dem Busse'schen Falle um eine allgemeine Sarkomatose gehandelt (ausgehend von einem Tibiasarkom). Busse hat, wie wir gesehen haben, die Blastomyzeten nicht weiter zu bösartigen Geschwülsten in Beziehung gebracht, Sanfelice aber glaubte die Busse'schen Beobachtungen zugunsten der Blastomyzetentheorie verwerten zu können.

Auch Banti[2]), der in Krebszellen Parasiten fand, die er als Saccharomyzes ansprach, legte diesen Befunden in bezug auf die Krebsentstehung keine Bedeutung weiter bei.

[1]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. VI, 1908, S. 166; Bd. VII, 1909, S. 561.
[2]) I parassiti della malattia mammaria del Paget (Lo Sperimentale, 1894).

Ebenso haben auch Corselli und Frisco[1]) Blastomyzeten in Sarkomen gefunden: aber diese Befunde wurden nicht weiter genauer geprüft: die Untersuchungen dieser Autoren waren nur sehr oberflächlich.

Genauere Untersuchungen über Blastomyzetenbefunde in bösartigen Geschwülsten stellte hingegen Kahane[2]) an, der Kulturen von Blastomyzeten aus Sarkomen und aus einem Carcinoma uteri herstellte.

Curtis[3]) fand in einer myxomatösen Geschwulst eine große Zahl runder Körperchen mit einer dicken, hyalinen Membran und mit einem granulierten Inhalt, die nach ihrer Struktur und ihrer Art, sich durch Knospung fortzupflanzen, sich als Blastomyzeten erwiesen. Curtis konnte diese Parasiten züchten. Impfungen mit derartigen Kulturen in das Unterhautbindegewebe von Kaninchen riefen nach zwölf Tagen Geschwülste von der Größe einer kleinen Orange hervor. Aber diese Experimente haben keine Beweiskraft, da der Autor über den histologischen Befund der experimentell erzeugten Geschwülste nichts mitgeteilt hat.

Maffucci und Sirleo[4]) bestätigten gleichfalls die Anwesenheit von Blastomyzeten in Krebsgeschwülsten. Auf Grund ihrer Untersuchungen kommen diese Forscher zu dem Ergebnis, daß es pathogene Blastomyzeten gibt, mit der Eigenschaft, Neubildungen chronischer Art zu veranlassen und vom Orte der Neubildung aus in die Lymphdrüsen einzuwandern. Der Parasit lebt sowohl extra- wie intrazellulär!

Ferner kann der Parasit die Zelle, in welche er sich einnistet, zerstören, er kann aber auch von der Zelle zerstört werden, so daß am Ende ein pathologisches Produkt angetroffen wird, das zwar durch den Parasiten hervorgerufen worden ist, ihn selbst aber nicht mehr enthält.

Die Befunde dieser Forscher erkannte Sanfelice nicht als beweiskräftig an, da die Beschreibung eine sehr unklare wäre; so sprächen die Autoren bald von einem Kern der Blastomyzeten, bald von kernlosen usw.

Hingegen verteidigte sehr eifrig die Sanfelice'sche Parasitentheorie Roncali[5]), der auch durch genauere, histologische Untersuchungen diese Theorie zu stützen versucht hat.

Nach der Ansicht dieses Autors hätten alle Forscher, die bisher die Parasitenbefunde in Krebszellen als Sporozoen beschrieben hätten, Blastomyzeten gesehen. Sporen und Sporozysten hatte man niemals gefunden. Degenerationsprodukte wären so getauft worden. Darier, Wickham, Albarran hätten auch nur Blastomyzeten beschrieben.

Auch die in Degeneration begriffenen Formen der Blastomyzeten, welche hyalin erscheinen und keine Spur von Farbe aufnehmen, hätte Albarran schon beschrieben (vgl. S. 575). Ebenso hätten auch Sjöbring,

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol., 1895, Bd. 18, p. 368.

[2]) Sitzung der kaiserl. med. Ges. in Wien, 15. März 1895. (Wir kommen noch späterhin auf die Theorie dieses Forschers zurück.)

[3]) La Presse méd. 28. Sept. 1895. (Vgl. auch S. 662).

[4]) Il Policlinico, 1895, p. 138 und 215. Vgl. auch: Zentralbl. f. Pathol., Bd. VI. p. 305 und 438, Bd. VII p. 977. Vgl. auch S. 661.

[5]) Sopra particolari parassiti rinvenuti in un adeno-carcinoma (papilloma infettante) della ghiandola ovarica: Il Policlinico, 1895, II, p. 182. — Ferner in vielen anderen Abhandlungen im Zentralbl. f. Bakt., Bd. XVIII p. 353, Bd. XX p. 726, Bd. XXI p. 318, 517, 782, 858, Bd. XXIV p. 61, 158, 212, 306, 353; Annales de Micrographie, 1895, p. 115 und 1896; La Riforma medica, 1897 usw.

Foa, Soudakewitsch u. a. nur Blastomyzeten beobachtet. Den Rhopalozephalus (Korotneff) hält Roncali für Blastomyzeten, die in abortiver Entwicklung begriffen sind.

Roncali bestätigte die Sanfelice'schen Befunde. Die Parasiten lagen stets zwischen den Bindegewebs- und Muskelbündeln des Stromas, nie in der Epithelzelle!

Roncali fixierte die Präparate zehn Minuten lang in gesättigter Sublimatlösung. Während der Fixation setzte er einige Tropfen Essigsäure zu, dann wurden die Präparate 24 Stunden lang in 60proz. Alkohol, dem alkoholische Jodtinktur zugesetzt war, gelegt, dann wieder in Alkohol und schließlich in Xylol.

Zur Färbung bediente sich Roncali der Sanfelice'schen Methode, die er als eine für die Blastomyzeten spezifische erklärte. Auch Roncali fand bei dieser Methode die Parasiten violett und die Gewebe rot gefärbt und wollte nicht nur morphologisch und kulturell den Nachweis, daß es sich um Blastomyzeten handle, geführt haben, sondern auch durch zahlreiche, histologische Untersuchungen den Beweis erbracht haben, daß die künstlich mit diesen Kulturen erzeugten Tumoren Karzinome, d. h. Epithelialtumoren, wären.

Sanfelice und Roncali waren die hervorragendsten Vertreter der Theorie von der Krebsentstehung durch Blastomyzeten, speziell durch den Saccharomyces neoformans.

Auch G. Wläff (Petersburg)[1] will aus Krebsgeschwülsten Blastomyzeten in Kulturen gezüchtet und durch Verimpfung auf Ratten Karzinome erzeugt haben. Auch will er durch Impfung von Blastomyzeten auf Gänse ein Serum erhalten haben, das auf Krebsgeschwülste heilend einwirken soll (vgl. auch Bd. III_2, S. 519).

Gegen die Blastomyzetentheorie wurden bald große Bedenken geltend gemacht.

Die Hefezellen sind, wie wir gesehen haben, gut bekannte Organismen, und viele Autoren warfen die Frage auf, ob Sanfelice und seine Anhänger überhaupt Blastomyzeten beschrieben hätten.

Feinberg[2]) z. B. wies darauf hin, daß die Beschreibung der morphologischen Struktur der als Blastomyzeten angesehenen Gebilde eine mangelhafte wäre, da eine Sonderung der Organismen in Kern und Protoplasma nicht genügend hervorgehoben wäre; das Protoplasma einer Hefezelle zieht sich nie von der Membran zurück, wie es bei den Protozoen und Sporozoen der Fall ist.

Pianese[3]) untersuchte eingehend diejenigen Blastomyzeten, die auf Orangen und Limonen sich entwickeln. Zuerst glaubte auch Pianese, daß beim Karzinom die Blastomyzeten eine Rolle spielen, späterhin aber gelangte er zu der Überzeugung, daß es sich um spezielle Zellalterationen handle.

Auch Borrel[4]) bezweifelte die parasitäre Natur der von Sanfelice beschriebenen Organismen, er deutete diese als attraktive Sphäre (Arkoplasma mit einem oder zwei Zentrosomen). Zelleinschlüsse sind, nach

[1]) Soc. biol. de Paris, 23. Juni 1900; 11. Dez. 1900; 16. März 1901. Soc. de Chir. de Paris, 13. Febr. 1901. La Presse méd., 1901, Nr. 26. Wratschebnaja Gazetta, Okt. 1903 usw. Vgl. auch Näheres über Wläff's Theorie und Therapie im Bd. III_2, S. 519. Vgl. auch Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 1 (Vereinsbeilage, S. 8).

[2]) l. c. S. 590. [3]) l. c. S. 455.

[4]) Évolution de la sphère attractive dans la cellule cancéreuse (Soc. biol., Paris 1900, p. 331).

Borrel, stets ohne Kapsel, junge Blastomyzeten nicht. Diese haben auch eine starke Lichtbrechung.

Der Karzinomparasit kann, nach v. Leyden[1]), nur intrazellulär liegen; deshalb können die bei Karzinomen gefundenen Blastomyzeten nicht die Krebserreger sein, da sie nur zwischen den Zellen gefunden wurden. Die amöbenartigen Protozoen, die von Leyden in Beziehung zur Krebsätiologie gebracht wurden, sind zarte Gebilde, die eines Schutzes bedürfen und deshalb ins Epithel einwandern.

Borrel zweifelte nicht daran, daß man auch in Karzinomen Blastomyzeten finden könnte: dieser Fall träte jedoch nur dann ein, wenn man nicht aseptisch operiert. Bei strenger Durchführung der Asepsis findet man keine Blastomyzeten in Krebstumoren!

Daß die in den Krebszellen gefundenen Zelleinschlüsse morphologisch mit Blastomyzeten übereinstimmen, wird also lebhaft bestritten.

Sanfelice legte nun das Hauptgewicht auf die spezifische Färbung der Blastomyzeten; durch seine Färbemethode glaubte er den Nachweis erbracht zu haben, daß es sich auch bei den Zelleinschlüssen in Krebsgeschwülsten um Blastomyzeten handle.

Allein Pelagatti[2]) erbrachte den Beweis, daß die Blastomyzeten und die im Karzinom gefundenen Gebilde sich ganz verschieden färben.

Mit der Sanfelice'schen Färbemethode färbt sich die Kapsel der Blastomyzeten violett, der zentrale Teil hellviolett, während die Karzinomeinschlüsse dunkelrot und das übrige Gewebe blau gefärbt werden.

Pelagatti hielt die als Blastomyzeten angesprochenen Gebilde für Produkte der hyalinen Zelldegeneration, und zwar für eine Umwandlung einer speziellen Art von Bindegewebszellen — nämlich der Plasmazellen!

Sowohl Sanfelice als auch seine Anhänger hatten vielfach ihre Färbemethoden modifiziert. Binaghi[3]) z. B. legte die gefärbten Schnitte in Glyzerin, ohne sie vorher in Xylol aufzuhellen und setzte dann unter dem Mikroskope Schwefel- oder Salzsäure zu. Bei dieser Methode verliert das ganze Gewebe seine Farbe und löst sich auf, während die Parasiten deutlicher und lichtbrechender werden. Bei Zusatz von heißgesättigter Kalilösung wird dieser Vorgang noch deutlicher.

Aber, wie C. Sternberg[4]) hervorhebt, sind auch die Hornsubstanz und das Hyalin gegen Säuren und Alkalien sehr widerstandsfähig. Der Inhalt quillt auf, die Zellmembran bleibt erhalten, und einzelne Gebilde werden deutlicher.

Sternberg konnte mittels der Sanfelice'schen Färbemethoden die Befunde dieses Forschers nicht nachprüfen. Er bediente sich der Aievoli'schen[5]) Methode zum Studium dieser, als Blastomyzeten angesehenen Zelleinschlüsse. Nach dieser Methode werden die Schnitte in absol. Alkohol gehärtet, in Xylol aufgehellt und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte werden mit Eiweiß aufgeklebt, das Paraffin durch Xylol entfernt, dann Abwaschung mit Alkohol absol. Die Präparate werden gefärbt mit Anilinwassergentianaviolett (5—15 Min.), dann in Aq. dest. gewaschen, dann 2—5 Minuten in Gram's Flüssigkeit gelegt, in Aq.

[1]) Zur Ätiologie des Karzinoms (Zeitschr. f. klin. Medizin, 1901, Bd. 43, Heft 1).
[2]) Blastomyceten und hyaline Degeneration (Virchow's Archiv, Bd. 150, S. 247).
[3]) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 23, p. 283.
[4]) Ziegler's Beiträge, Bd. 25, p. 554.
[5]) Il Policlinico, 1895, vol. II; Zentralbl. f. Bakt., Bd. 20; Riforma medica, 1895, Nr. 276.

dest. gewaschen, darauf 2—3 Minuten in 1 proz. wässerige Safraninlösung gelegt, gewaschen und dann mit Alkohol gründlich entfärbt, bis kein Farbstoff mehr abgesondert wird, dann mit Xylol aufgehellt und in Kanadabalsam eingebettet. Bei dieser Färbemethode sollen, nach Aievoli, die Parasiten glänzend blau und das Gewebe rot gefärbt werden.

Aber auch diese Methode ist nicht spezifisch für Blastomyzeten, da Sternberg dieselben Farbendifferenzen bei Degenerationsprodukten der Zellen beobachtet haben will.

Weder morphologisch, noch durch spezifische Färbung, ist also von Sanfelice und seinen Anhängern der Beweis dafür erbracht worden, daß es sich bei den Zelleinschlüssen in Karzinomen um Blastomyzeten handle.

Aber auch die dritte und letzte Stütze — die Erzeugung von Krebstumoren durch Impfung mit Blastomyzetenkulturen — ist durch die Nachprüfung vieler Forscher stark erschüttert worden.

Sanfelice und Roncali (vgl. S. 671) hatten behauptet, daß es sich bei den experimentell erzeugten Tumoren um typische, epitheliale Krebsgeschwülste handle.

Das wird aber von vielen Forschern, die die Experimente Sanfelice's nachprüften, entschieden bestritten.

Pelagatti[1]) hielt die durch Blastomyzeten erzeugten Tumoren für Entzündungsgeschwülste, da sie die Neigung zur Vernarbung besitzen. Dieselbe Ansicht vertraten auch, wie wir gesehen haben, Curtis[2]) und Busse.

Auch Fabre-Domergue[3]) bestritt, daß es sich bei den Sanfeliceschen Tumoren um Karzinome gehandelt hätte. Durch Impfung mit Reinkulturen von Blastomyzeten kann man die „Lévûre" hervorrufen, also einen entzündlichen und nekrobiotischen Prozeß, aber keine Hyperplasie. Der Parasit verursacht, nach Fabre-Domergue, immer dieselben Vorgänge, er verdrängt die Zelle, durchdringt sie, tötet sie und erzeugt einen nekrobiotischen Prozeß.

Graßberger[4]) impfte mit Blastomyzeten, die auf sterilisiertem Fließpapier sich befanden und erzielte bei Meerschweinchen einen Tumor, der aber aus Granulationsgewebe bestand.

Auch W. Petersen und A. Exner[5]) unterzogen die Befunde Sanfelice's einer experimentellen Nachprüfung.

Diese Autoren machten ihre Versuche mit dem Saccharomyces neoformans, den sie aus Fruchtsäften kultivierten.

Sanfelice hatte späterhin behauptet[6]), daß der Parasit, entweder bindegewebige, oder epitheliale Tumoren hervorrufe, je nach dem Sitze, wo der Parasit hingerät.

Petersen und Exner gelangten nun bei ihren Untersuchungen zu folgendem Ergebnis:

Die mannigfachen Zelleinschlüsse lassen sich nur zum allerkleinsten Teil mit Formen aus der Entwicklungsreihe des Saccharomyces identifizieren, ferner ist eine Reinzüchtung von Hefe aus Krebsgeschwülsten äußerst selten, meistens finden sich Blastomyzeten infolge von Verunreinigung; die durch Blastomyzetenimpfungen erzeugten Geschwülste sind infektiöse Granulationsgeschwülste!

[1]) l. c. S. 672. [2]) Vgl. S. 662. [3]) l. c. S. 373.
[4]) Schmidt's Jahrb., 1899, Bd. 263, S. 342.
[5]) Bruns' Beitr. zur klin. Chir., Bd. 25, 1899, p. 769.
[6]) Zeitschr. f. Hygiene, 1898, Bd. 29, p. 463.

Auch Borrel[1]), Lubarsch[2]) u. a. haben den positiven Beweis dafür erbracht, daß es sich um Granulationsgeschwülste handle.

Nichols[3]) erkennt nur den von Sanfelice bei einer Hündin erzeugten Tumor (vgl. S. 668) als ein Karzinom an, glaubt aber, daß dies auf einem Zufall beruhe.

Trotz aller dieser Einwände verteidigte Sanfelice[4]) auch späterhin noch seine Blastomyzetentheorie.

Fabre-Domergue hätte dadurch, daß er so viele Degenerationsprodukte beschrieben und abgebildet hätte, das Gegenteil von dem bewiesen, was er beweisen wollte; denn keines dieser Gebilde hätte mit den von Foa, Soudakewitsch, Sanfelice u. a. beschriebenen Parasiten auch nur die geringste Ähnlichkeit. Borrel soll, nach Sanfelice, falsche Parasiten gesehen haben; die Blastomyzeten sind nur aus ganz frischen Präparaten kultivierbar, in älteren finden sie sich unter der Form der Russel'schen Fuchsinkörperchen, die Sanfelice, wie wir gesehen haben (vgl. S. 665), für die chromatischen Reste von Blastomyzeten hielt.

Sanfelice stützte sich bei seiner Verteidigung besonders auf die Befunde von Plimmer und G. Leopold.

Plimmer[5]) hatte seine Untersuchungen an einem ungeheuer großen Material angestellt (etwa 1000 Krebstumoren!).

Stücke von frischen Mammakrebsen überimpfte er auf sterile Nährböden von Bouillon, der, nach Neutralisation, 2 Proz. Traubenzucker und 1 Proz. Weinsteinsäure hinzugefügt wurden. Die Luft wurde dann aus dem Kolben ausgepumpt und das Gefäß versiegelt.

Auf diesem Nährboden wuchsen Kulturen von Saccharomyzes, die vollständig den von Sanfelice und Roncali beschriebenen ähnelten.

Es entstanden kleine, runde Kolonien, die nicht ineinanderflossen und die Gelatine nicht verflüssigten.

Mikroskopisch bestanden diese Kulturen aus runden Körpern mit einem mittleren, dunkel färbbaren Teil und mit einer dünnen, stark lichtbrechenden Kapsel. Die jungen Formen haben keine Kapsel. Die Größe dieser Gebilde betrug etwa 0,04 mm.

Bei Meerschweinchen konnte Plimmer durch Einspritzung dieser Kulturen endotheliale Geschwülste hervorrufen; bei Einimpfung in die Hornhaut soll ein epithelialer Tumor entstanden sein resp. eine starke Vermehrung von Epithelien stattgefunden haben.

Diese Beobachtung führte Sanfelice ganz besonders als Stütze für seine Behauptung an, daß die Blastomyzeten imstande wären, in die Epithelien einzudringen, diese zur Wucherung zu bringen und so epitheliale Tumoren hervorzurufen.

Die Plimmer'schen Befunde wurden auch von Gaylord[6]) bestätigt. Kulturen sind diesem Forscher zwar nicht gelungen, doch will er Impfungen mit positivem Erfolge erzielt haben. Durch Impfung mit aseptischer Aszitesflüssigkeit aus dem Bauch eines mit Karzinom des Appendix behafteten Menschen in die Jugularis eines Meerschweinchens

[1]) Annales de l'Institut Pasteur, 1901, Nr. 2.
[2]) l. c. S. 665.
[3]) First annual report of the Cancer committee. Boston 1900.
[4]) Zentralbl. f. Bakteriol., 1902, Bd. 31, Nr. 6.
[5]) Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25, Nr. 23. (Vorgetragen vor der Royal Soc. London am 9. März 1899.) Vgl. auch: On the Aetiologie and Histologie of Cancer: The Practitioner for April 1899. Special Cancer Number. LXII, 4, p. 430.
[6]) l. c. S. 630.

will Gaylord Neubildungen epithelialer Natur in der Lunge erzielt haben.

Gaylord machte besonders auf den Unterschied zwischen Leukozyten, die in die Zellen eindringen, und Parasiten aufmerksam.

Dringt ein Leukozyt in die Zelle ein, dann umgibt er sich mit einem hellen Hof und nimmt allmählich das Aussehen einer Vakuole an. Der Leukozyt wird zerstört und kann leicht mit Parasiten verwechselt werden.

Charakteristisch für Blastomyzeten ist besonders die Kapsel. Die Zellentartungen nehmen niemals die Violettfärbung nach Sanfelice's Methode an.

Die Zelleinschlüsse sind auch nach Gaylord als Blastomyzeten anzusehen.

Typisch für diese Parasiten sind der Inhalt, die Kapsel, die gleichmäßige violette Färbung, ferner die lichtbrechende und hyaline Membran. Die letztere wird durch Essigsäure dicker, auf Kosten der lichtbrechenden. Letztere färbt sich, nach Gaylord, intensiv mit Anilinfarben. Die für Blastomyzeten erklärten Gebilde beschreibt Gaylord als runde, ovale Körperchen mit scharfen Konturen und mit einem oder mehreren zentralen, kernähnlichen Körperchen im Protoplasma der Karzinomzelle, selten im Kern oder extrazellulär gelegen. Diese Beschreibung paßt genau auf die Plimmer'schen Körperchen.

Späterhin[1]) allerdings fand Gaylord auch „atypische Plimmerkörperchen" (ohne zentrales Körperchen!) in Krebszellen. Diese Gebilde identifizierte Gaylord mit den Russel'schen Fuchsinkörperchen.

Eine weitere Unterstützung erhielt die Blastomyzetentheorie Sanfelice's durch die Untersuchungen von Rosenthal und G. Leopold.

Wir haben schon bei Erörterung der Kokzidientheorie auf die Untersuchungen Rosenthal's hingewiesen[2]), der die Zellen, aus denen die Kokzidien ausgefallen waren, als „Glaskugelzellen" bezeichnete.

Die von Rosenthal begonnenen Untersuchungen setzte dann G. Leopold[3]) sechs Jahre lang fort, indem er sich bei der Präparation der strengsten Asepsis befleißigte.

Als Material benutzte Leopold das sog. Vorpostengewebe des Karzinoms, das er, frisch im hängenden Tropfen, mittels eines konstant erwärmten (37—38° C) Lenner'schen Mikroskops 200 Tage lang beobachtete. Das Material stammte aus der Tiefe des Tumors, der nicht ulzeriert sein durfte.

Leopold fand nun helle Glaskörper, die mit einem doppelten Hof umgeben waren, stark lichtbrechende Kerne enthielten und eine starke Sprossung und Molekularbewegung zeigten. In den Glaskörpern befanden sich Sporen, die herausgeschleudert wurden; die übrigbleibende Zelle sah dann wie eine Glaskugel aus.

Nach Leopold verhielten sich diese Gebilde chemisch und kulturell wie Blastomyzeten (Sprossenbildung, Gärungsnachweis in den Kulturen, Busse'sche Färbungsmethode!).

Impfungen mit Partikelchen aus einem menschlichen Uteruskrebs, die derartige, als Blastomyzeten angesprochene Gebilde enthielten, in die Bauchhöhle des Kaninchens, bei dem der Tod erst nach 4½ Jahren (!) eintrat, sollen in der Lunge des Versuchstieres eine atypische, epitheliale Neubildung hervorgerufen haben.

[1]) The Americ. Journ. of the med. sc. Mai 1901.
[2]) Vgl. S. 608.
[3]) Arch. f. Gynäkol., Bd. 61, 1900, S. 77 ff.

Leopold will auch noch mehrere, derartige positive Impfresultate erzielt haben.

Durch Impfungen mit Reinkulturen von Blastomyzeten konnte Leopold hingegen nur Knoten mit Hefeinhalt hervorrufen.

Auch bei Ratten, denen Krebspartikelchen eingeimpft waren, konnte Leopold Hefezellen nachweisen. Sollte es nun gelingen, sagt Leopold, mit diesen Kulturen wieder Ratten zu infizieren, dann wäre der Beweis dafür erbracht, daß die Blastomyzeten die eigentlichen Krebserreger wären.

Auch späterhin noch setzte Leopold[1]) seine Untersuchungen fort, wie wir schon an einer anderen Stelle (vgl. Bd. III$_2$, S. 518) hervorgehoben haben.

Leopold entnahm das Untersuchungsmaterial unter peinlichster Asepsis aus dem Innern nicht ulzerierter Geschwülste, und durch vorangegangene Anreicherung in 10%iger Zuckerlösung erhielt er in jedem Falle Reinkulturen von Blastomyzeten.

Ebenso behauptete auch in neuerer Zeit O. Uffreduzzi[2]), daß der Saccharomyzes mit der Entstehung des Krebses in Verbindung stehen müßte, da das Serum Krebskranker dem Parasiten gegenüber einen erhöhten, opsonischen und phagozytären Index aufweist.

Die Richtigkeit und Deutung der Plimmer'schen Befunde wurden stark angezweifelt. Zunächst war es sehr zweifelhaft, ob es sich bei den experimentell erzeugten Tumoren um echte Krebsgeschwülste gehandelt hat. Plimmer selbst gab schließlich zu, daß es Endotheliome gewesen wären, während andere Forscher, wie Petersen und Exner[3]), behaupteten, daß es sich um einfache, entzündliche Neubildungen handle.

Schon Sjöbring[4]) hatte hervorgehoben, daß bei den von ihm beschriebenen Parasiten Pseudomitosen vorkommen, durch welche kolloidartige, stark glänzende, färbbare Kügelchen sich bilden, die er aber nicht für Hefezellen hielt, obwohl sie den Plimmer'schen Gebilden entsprechen.

Nun fand Nößke[5]) vereinzelt Plimmer'sche Körperchen auch in gutartigen Mammaadenomen und bei indurativer Pneumonie. Nach den Untersuchungen dieses Forschers handelt es sich bei den Plimmer-schen Gebilden um gewisse funktionelle Äußerungen des Protoplasmas, um eine Art veränderter Sekretion!

Dieselbe Deutung, die Borrel für Sanfelice's Parasiten hatte[6]), übertrug Le Count[7]) auch auf die Plimmer'schen Gebilde, indem er sie als „Arkoplasma", oder „als attraktive Sphäre" mit ihren Zentrosomen bezeichnete.

Das Verdienst, die Frage nach der Herkunft der Plimmer'schen Gebilde dem ständig auf- und abwogenden Streite der Meinungen und Auslegungen entrückt und auf experimentellem, unanfechtbarem Wege gelöst zu haben, gebührt unzweifelhaft Spirlas[8]). Durch Injektion von frischen Krebszellen in die Bauchhöhle des Kaninchens konnte Spirlas nach 24—50 Stunden in den Lymphozyten typische Plimmer'sche Körperchen nachweisen.

[1]) Arch. f. Gynäkol., Bd. 92, 1910, S. 31.
[2]) La Riforma med., 1911, Nr. 45.
[3]) l. c. S. 673. [4]) l. c. S. 623.
[5]) Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 67, 1902, S. 954. [6]) Vgl. S. 671.
[7]) The Journ. of med. Research, vol. VII, 1902, Nr. 4.
[8]) Münchener med. Wochenschr., 1903, Nr. 19. Vgl. auch Karzinomliteratur, herausgegeben von Anton Sticker, 1903, Nr. 10.

Aber auch bei der Injektion von Plazentarzellen, Spermatozoen, Sarzinen, Leberzellen und steriler Kochsalzlösung konnte Spirlas dieselben Gebilde hervorrufen.

Die Entstehung dieser Körperchen konnte Schritt für Schritt verfolgt werden. Sie sind, nach Spirlas, nichts anderes, als die von den Lymphozyten aufgenommenen und verdauten Leukozyten, es sind also Verdauungsvakuolen, in denen als Rest der Leukozyten ein intensiv färbbarer Kern gelegen ist.

Zu derselben Ansicht gelangte auch nach eingehenden Untersuchungen Robert Greenough[1]). H. Apolant und G. Embden[2]) jedoch wiesen darauf hin, daß es sich bei den Plimmer'schen Körperchen um eine Degenerationserscheinung des Kerns handle, und daß nicht nur durch partielle Degeneration des Kerns ein einziges Plimmer'sches Körperchen entsteht, sondern daß im Kern sich mehrere azidophile Zentren mit zugehörigen Vakuolen bilden, wobei der Nukleus gewöhnlich eine entsprechend lappige Form annimmt.

Dieselbe Erklärung für die Entstehung der Plimmer'schen Gebilde gab auch späterhin — ohne von den Untersuchungen Apolant's und Embden's Kenntnis zu haben — P. G. Unna[3]) ab, indem er behauptete, daß es sich bei den Plimmer'schen Körperchen um eine Art von Kernzerschnürung mit Bildung von Nukleintropfen im Zentrum der abgeschnürten Teile handelt.

Die Blastomyzetentheorie steht also nach allen diesen Untersuchungen auf sehr schwachen Füßen, und es ist Sanfelice und seinen Anhängern nicht gelungen, diese beweiskräftigen Experimente zu widerlegen.

Dazu kommt noch ein Faktor, der gegen die Blastomyzetentheorie spricht, auf den besonders M. Brouha[4]) die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Durch die Untersuchungen von Malvoz[5]) hat sich ergeben, daß im Blute von mit Hefe vorbehandelten Tieren Antikörper sich bilden, die Agglutination hervorrufen. Brouha fand aber im Blute Krebskranker keine Antikörper, folglich können Blastomyzeten auch nicht die Ursache der Krebsentstehung sein.

Auch die Blastomyzetentheorie hat, ebensowenig wie die Sporozoentheorie, das Feld behaupten können. Aber trotzdem ließen die Anhänger der parasitären Theorie sich dadurch nicht abschrecken, weiter in dem weiten Gebiete der Parasiten zu forschen, um den schuldigen herauszufinden.

Die pflanzenparasitäre Theorie der Krebsentstehung.

Beziehungen der Pflanzen- zu den tierischen Tumoren. Unterschied zwischen den Gallenbildungen der Bäume und den Krebsgeschwülsten. Die Plasmodiophora. Morphologie und Biologie dieses Parasiten. Die Plasmodiophora als Ursache der Kohlhernie, der Brunissure und der Black Measles (schwarze Blattern). Beziehungen der Plasmodiophora brassicae zur Krebsätiologie. Podwyssotzki's experimentelle Untersuchungen. Leyden's „Vogelaugen". Gegner der Leyden'schen

[1]) The third report of the Caroline Brewer Croft cancer commission of the Harvard medical school. Boston 1905.
[2]) Zeitschrift f. Hygiene 1903; Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. III, 1905, S. 579.
[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. III, 1905, S. 231.
[4]) Antikörper von Hefe im Serum Krebskranker (Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 30, 1901, Nr. 25).
[5]) ibidem, Bd. 29, Nr. 17.

Parasiten. Chytridiazeen als Krebserreger (Behla). Nachprüfung der Behlaschen Untersuchungen durch W. Loewenthal. Negatives Ergebnis. Die Nectria ditissima und der Hausschwamm und ihre Beziehungen zur Krebsätiologie. Klug's Untersuchungen über den Hausschwamm. Allgemeiner Unterschied zwischen Pflanzentumoren und der Krebsgeschwulst. Untersuchungen über den Kohlkrebs. Das Bacterium tumefaciens (Smith) als Geschwulsterreger. Ferdinand Blumenthal's experimentelle Untersuchungen mit dem Bazillus P. M.

Bei den weiteren Forschungen nach Parasiten als Krebserreger, richtete man auch sein Augenmerk, nachdem die Sporozoen- und Blastomyzetentheorie als nicht genügend beweiskräftig aufgegeben waren, auf die durch Parasiten erzeugten Geschwülste der Pflanzen und Bäume*).

Bekannt ist ja die durch den Stich der Gallwespe hervorgerufene Wucherung der Pflanzenzellen, die als Tumor erscheint.

Man suchte nun zwischen diesen Baumgeschwülsten und der menschlichen Krebsgeschwulst eine Beziehung herzustellen.

Wie Beyerinck[1]) nachgewiesen hat, ruft der Saft der Gallwespenlarven eine Wucherung der Parenchymzellen der Pflanzen hervor. Czerny[2]) meint daher, daß Enzyme hierbei eine Rolle spielen.

Allein, wie bereits Behla[3]) betonte, ist doch zwischen der Krebsgeschwulst und der durch den Stich der Gallwespe hervorgerufenen Baumgeschwulst ein gewaltiger Unterschied. Stirbt der Parasit bei der Baumgeschwulst ab, so hört der Wucherungsreiz auf; es handelt sich also um eine dauernd lokal bleibende Erkrankung, im Gegensatze zu dem schrankenlosen Wuchern der menschlichen Krebsgeschwulst mit ihren Metastasen und ihrer Allgemeininfektion!

Noch eine andere Erkrankung bei Pflanzen, besonders beim Kohl, die mit Geschwulstbildung einhergeht und durch einen bekannten Parasiten — Plasmodiophora brassicae — hervorgerufen wird, zog die Aufmerksamkeit der Krebsforscher auf sich. Man bemühte sich eifrig, Beziehungen zwischen diesem Parasiten und der menschlichen Krebsgeschwulst herauszufinden.

Die „Plasmodiophora brassicae" als Erreger der sog. Kohlhernie oder Kropfes (Kapoustnaja kila) ist zuerst von M. Woronin[4]) im Jahre 1874 entdeckt worden (vgl. auch S. 598).

Die Plasmodiophora rechnete Lennis[5]) zu der großen Klasse der Fungi, deren 44. Ordnung die Myxomyzeten bilden; die 197. Familie der letzteren sind die Plasmodiophoraceae. Letztere sind Pflanzenparasiten. Die zilientragenden, amöboiden Schwärmer dringen, ohne sich zu teilen, in die Nährzelle ein, innerhalb deren sie zu einem Plasmodium heranwachsen, welches zuletzt in einen Haufen zahlreicher Sporen sich differenziert.

*) Wir verweisen auch auf unsere Ausführungen in Bd. III$_1$, S. 341 ff. Bei einer Neubearbeitung dieses Abschnittes werden wir auf die neueren Ergebnisse der Erforschung der Pflanzengeschwülste noch zurückkommen.

[1]) M. W. Beyerinck: Over Gallen aan Cruciferen (Nederl. Kruitkundig Archief, 2. Ser., p. 161). Vgl. auch Carl Eckstein: Pflanzenzellen und Gallentiere. Leipzig 1891.

[2]) Bruns' Beiträge, Bd. 25, S. 253.

[3]) Die pflanzenparasitäre Ursache des Krebses und die Krebsprophylaxe. Berlin 1903. 8°, 18 S. mit 4 Tafeln.

[4]) Zuerst mitgeteilt im Jahre 1877. Plasmodiophora brassicae — ein Organismus, welcher bei Kohlpflanzen die unter dem Namen Kila (Kropf) bekannte Krankheit verursacht. Petersburg 1877. 4°, 21 S. und 6 Tafeln (Russisch). Vgl. auch: Jahrb. f. wissenschaftliche Botanik, 1878, Bd. 11, p. 548.

[5]) Synopsis der 3 Naturreiche, 3. Aufl., 1886, Bd. III, S. 617.

Allgemein nahm man an, daß diese Sporen unbehäutet wären. Schenck[1]) jedoch wies nach, daß diese Sporen eine Membran haben.

Die Plasmodiophora zählte auch Doflein[2]) zu der großen Gruppe der Myxomyzeten, und zwar als eine Gattung der Zoosporidae[3]).

Nawaschin[4]) hat dann diese Parasiten gefärbt: sie erscheinen als runde Körperchen mit doppelt konturierter Membran.

Der Parasit ruft bei allen Arten der Gattung „Brassica" an den Wurzeln knollige Auswüchse, eine Art von Gallen hervor. Die infizierte Pflanze setzt keinen Blätterkopf an und geht vorzeitig ein. Hauptsächlich nistet sich der Parasit an der Pfahlwurzel an. Wegen der Form der Erkrankung nannte man diese Auswüchse Kohlhernie oder Kropfkrankheit.

Die Art der Infektion findet nun nach den Untersuchungen von Woronin, Leunis, Doflein u. a. folgendermaßen statt: Der Parasit entwickelt sich in zwei Stadien. Die Infektion findet durch Vermittlung des ersten Stadiums, in welchem der Parasit als Myxoflagellat erscheint, statt.

In dieser Form dringen die Parasiten durch die Wurzelhaare in das Rindenparenchym ein und verursachen eine Vermehrung der Rindenzellen.

Im feuchten Element verlassen die Parasiten die Zyste und nehmen dann schlanke, lanzettförmige Bildung an, mit einem lebhaft schlagenden Flagellum am Vorderende. Der Körper beginnt bald amöboide Bewegungen zu zeigen, die Geißel bleibt.

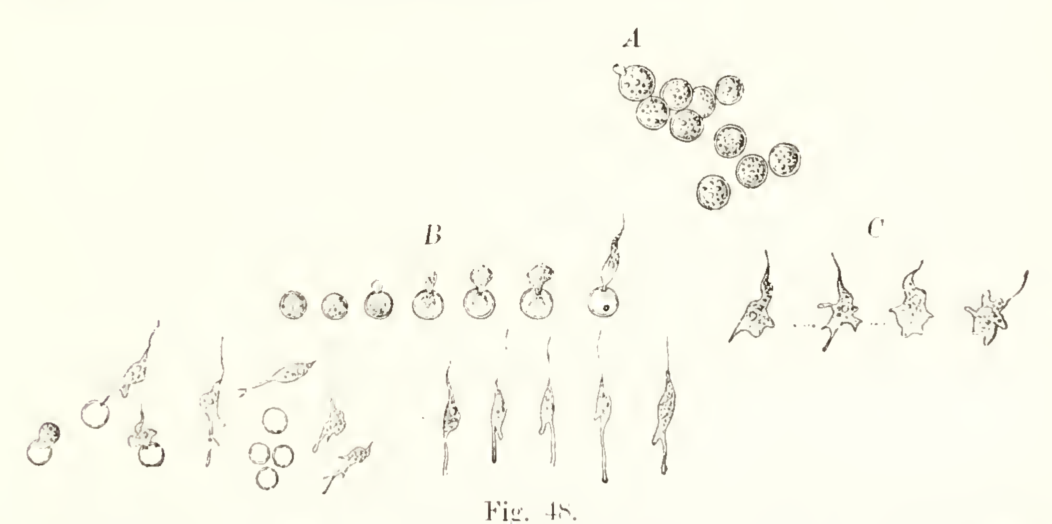


Fig. 48.

A Reife Sporen (Zysten von Plasmodiophora, 712 : 1). *B* Auskriechende Myxamöben, Verwandlung in Myxoflagellaten. *C* Myxamöben, 6 Tage nach dem Auskriechen (künstlich gezüchtet, 620 : 1). (Aus Doflein nach Woronin.)

Als Myxamöben (vgl. Fig. 48) erscheinen die Parasiten erst nach dem Eindringen in die Wirtspflanze.

Zuerst sind sie, nach Doflein, nachweisbar im Zellsaft zwischen den zum Kern führenden Protoplasmabrücken und sind anfangs kaum vom Plasma zu unterscheiden. Schon in den frühesten Stadien kann man, nach Doflein, deutlich zwei Kerne beobachten.

[1]) In: Strasburger: Lehrb. der Botanik. Jena 1902. S. 259.
[2]) l. c. S. 590. [3]) Vgl. S. 598.
[4]) Flora, 1899, p. 518. Vgl. auch Fortschritte der Medizin, Bd. 17, S. 99.

Das Plasma der Parasiten zeigt einen wabigen Bau und enthält zahlreiche, fettartige Tröpfchen (durch Osmium schwarz gefärbt!), einen Kern mit Membran, einen großen Nukleolus und ein Chromatinnetz.

Die Kerne teilen sich gleichmäßig, wachsen und verdrängen die Wirtszelle. Die einzelnen Myxamöben vereinigen sich zu einem Plasmodium. Dann treten wieder zahlreiche Kernteilungen ohne Nukleolus ein, das Plasmodium zerfällt wieder in ebenso viele kleine Protoplasmateile, welche sich abrunden und jedes für sich eine Zystenmembran abscheiden.

Die Zystchen liegen in der abgestorbenen Zelle des Wirts, welche neben den Zystchen nur noch einzelne Detritusmassen enthält.

Fault nun die Kohlwurzel, so geraten die Zystchen in die feuchte Erde, öffnen sich daselbst, der Parasit schlüpft als Myxoflagellat aus, kriecht in eine neue Kohlwurzel, und der Kreislauf beginnt von neuem! Der Parasit richtet unter den Kohlarten große Verheerungen an. Die Krankheit kommt in ganz Europa (besonders in Rußland) vor, auch in Nordamerika ist sie beobachtet worden.

In bezug auf die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhütung dieser Krankheit verweisen wir auf die Vorschläge von Woronin (l. c. S. 678).

Die Kohlhernie ist eingehend untersucht worden von Rostrup[1]), Halsted[2]) u. a.

Ein Parasit aus der Gruppe der Myxomyzeten wurde auch im Jahre 1882 als Erreger der sog. Brunissure des Weinstockes entdeckt. Man nannte diesen Parasiten „Plasmodiophora Vitis". In Kalifornien wurde diese Erkrankung als „Black Measles" (schwarze Blattern) bezeichnet[3]).

Der Parasit — auch „Plasmodiophora Californica" genannt — lebt intrazellulär.

Beyerinck[4]), dessen Arbeiten ungefähr zu derselben Zeit wie die Woronin's erschienen, hielt die Plasmodiophora für einen zwischen Myxomyzeten und den Chytridiazeen stehenden Parasiten.

Auch bei anderen Pflanzen werden durch Myxomyzeten ähnliche Erkrankungen hervorgerufen[5]).

Die Parasiten aus der Gruppe der Myxomyzeten sind schon seit längerer Zeit bekannt, auch ihre Biologie ist teilweise schon früher erforscht worden. So wußte man z. B., daß die Myxomyzeten auf Licht sehr empfindlich reagieren, sie bewegen sich vom Licht weg (Hofmeister)[6]) und werden durch mäßige Lichtintensität getötet (Baranetzky[7]), Lister[8]) u. a.). Durch Loheauszug werden die Plasmodien zu einer positiv chemotaktischen Kriechbewegung veranlaßt (Stahl)[9]).

[1]) Oversigt over de i 1891 indlöbne Forespörgsler angaaende Sygdomme hos Kulturplanter. 1892. Kopenhagen. (S.-A. aus: Tidsskrift for Landökonomi.)

[2]) Club root of cabbage and its allies. (New Jersey Agricult. Coll. Exper. Stat. Bullet., Dez. 1893.)

[3]) Vgl. Viala et Sauvageau: La Brunissure et la Maladie de Californie etc. Montpellier 1892. 26 S. und 3 Tafeln.

[4]) M. W. Beyerinck: Over Gallen aan Cruciferen (Nederl. Kruitkundig Archief. 2. Ser., p. 161).

[5]) B. Franck: Über die Parasiten in den Wurzelanschwellungen der Papilionaceen (Botan. Zeitung, 1879). Vgl. auch: H. Möller: Über Plasmodiophora Alni (Bericht der Deutschen botan. Gesellsch., 1885).

[6]) Pflanzenzelle, 1867, p. 20.

[7]) Mém. de la Soc. des sc. natur. de Cherbourg, 1876, Bd. 19, p. 328.

[8]) Annals of Botany, 1888/89, Bd. III, p. 13.

[9]) Botan. Zeitung, 1884, p. 155.

auch durch Elektrizität werden die Parasiten zu einer Formveränderung gereizt (Klemm)[1].

Die pulsierenden Vakuolen bei Plasmodien der Myxomyzeten waren den Forschern ebenfalls schon seit längerer Zeit bekannt (de Bary[2]), Cienkowski[3]), Pfeffer[4]) u. a.).

Pfeffer[5]) konnte auch nachweisen, daß feste Körper, z. B. Indigo, den Körper des Parasiten passieren, ohne daß damit ein Weg für die diosmotische Aufnahme gelöster Substanzen geöffnet wird.

Die Plasmodiophora wurde auch schon früher mit Erkrankungen des Menschen, z. B. mit der Lues, in Verbindung gebracht (Lanceraux)[6]). Auf die Analogie zwischen der Krebsgeschwulst und der Kohlhernie hatte schon Woronin[7]) hingewiesen, auch Behla[8]) glaubte, daß die Plasmodiophora brassicae in inniger Beziehung zur Krebsätiologie stehe.

Diese Beziehungen der Plasmodiophora brassicae zur Krebsbildung suchte nun Podwyssotzki[9]) experimentell nachzuweisen.

Durch Impfungen mit Sporen dieses Pilzes in die Haut von Kaninchen wollte dieser Forscher nach 15—18 Tagen Geschwülste bis zu Walnußgröße hervorgerufen haben. Diese Geschwülste sind aber, nach Podwyssotzki, mesodermalen Ursprungs, sie haben Ähnlichkeit mit großzelligen Sarkomen und entstehen durch starke Hypertrophie und Proliferation der fixen Bindegewebszellen. Podwyssotzki nannte diese Geschwulst ein „parasitäres Myxomyzeten-Peritheliom". Im Innern dieser Geschwulst sitzen die Sporen von Plasmadiophora brassicae.

Der Parssit erzeugt eine Kernproliferation. Diese Geschwülste werden nun, nach Podwyssotzki, deshalb nicht bösartig, weil eine genügende Phagozytose der Mesodermalzellen vorhanden sei.

Krebstumoren sind also durch Impfungen mit Sporen der Plasmodiophora nicht erzeugt worden, auch Behla[10]) hielt diese experimentell erzeugten Geschwülste für Granulationsgeschwülste.

Trotzdem glaubten doch einige Forscher, daß die Plasmodiophora mit der Krebsätiologie in Beziehungen stände.

Jürgens[11]) z. B. hatte im Herzfleisch eines an Karzinom verstorbenen Menschen zwischen den Primitivfasern längliche Elemente gefunden, mit einer dünnen Membran und angefüllt mit stark lichtbrechenden Körnern. Er hielt diese Gebilde für Myxomyzeten. Genauere Beweise für seine Behauptung brachte Jürgens nicht.

Dann glaubte v. Leyden[12]) die von ihm in Krebszellen gefundenen Zelleinschlüsse in Beziehungen zur Plasmodiophora brassicae bringen zu können (vgl. auch S. 656).

[1]) Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik, 1895, Bd. 28, p. 647.
[2]) Mycetozoen, 1864, p. 41.
[3]) Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik, 1863, Bd. III, p. 329.
[4]) Zur Kenntnis der Plasmahaut und der Vakuolen, 1890, p. 192, 219 usw.
[5]) Pflanzenphysiologie, 1897, Bd. I, p. 94.
[6]) Traité historique et pratique de la Syphilis, 2. Aufl., 1873.
[7]) Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik, 1878.
[8]) Zentralbl. f. Bakteriol., 1898, Bd. XXIII, Nr. 21—24. Vgl. auch l. c. S. 678.
[9]) ibidem, 1900 (26. Januar). Vgl. auch R. H. Gaylord: Mycetozoen im Carcinom, ihre Beziehungen zur Plasmodiophora brassicae und über durch Impfung mit menschlichem Material erzeugte carcinomatöse Neubildungen. [Verh. der Deutschen Naturforscher, 1902 (Karlsbad).]
[10]) l. c. S. 678.
[11]) Verh. der Berliner med. Gesellsch., 18. Juli 1900.
[12]) Veröffentl. des Komitees für Krebsforschung. II. Ergänz.-Bd. zum klin. Jahrb. Jena 1902. Vgl. auch Zeitschr. f. klin. Medizin, 1901, Bd. 43, Heft 1.

Der Kern der ausgewachsenen Amöbe der Plasmodiophora brassicae, wie der eines jungen Parasiten, besteht aus einem intensiv gefärbten Kernpunkt und einer diesen Kernpunkt umgebenden, hellen, ungefärbten Zone, die ihrerseits durch einen scharfen Rand von dem Plasma getrennt ist.

Die Gebilde glaubte nun v. Leyden in den Krebszellen als Zelleinschlüsse gefunden zu haben.

Bei 1000facher Vergrößerung sah v. Leyden ganz kleine, scharf gezeichnete, runde, bläschenartige Körperchen innerhalb der Krebszellen, in deren Mitte ein zentraler, lebhaft rot gefärbter Punkt stark hervortritt. v. Leyden verglich diese Gebilde mit einem „Vogelauge" (Färbung nach Romanowsky!).

Die Gebilde unterscheiden sich, nach Leyden, von den Kernen durch die scharfe Zeichnung, den hellen, runden Hof, der sich nicht färbt, während der zentrale Punkt sehr lebhaft gefärbt ist. Die Gebilde sind ferner, im Gegensatz zum Kern, strukturlos. Leyden glaubte in diesen Gebilden die Plasmodiophora brassicae wiederzuerkennen.

Die Leyden'schen Parasitenbefunde stießen jedoch bald auf heftige Opposition.

Lubarsch[1], einer der eifrigsten Gegner der parasitären Krebstheorie, glaubte, daß es sich bei den Leyden'schen „Vogelaugen" um zerfallene Leukozyten handle.

Das Zellprotoplasma ist zerklüftet, es bilden sich rundliche Lücken, in welchen noch erhaltenes, verdichtetes und sich daher stark färbendes Protoplasma liegt.

Durch diese Zerklüftung werden Parasiten vorgetäuscht.

Wie wir schon gelegentlich der Besprechung der anderen parasitären Theorien wiederholt hervorgehoben haben, glaubte Lubarsch ferner, daß es sich bei den Leyden'schen Parasiten um Verwechslungen mit den Zentralkörperchen handle, wie sie hauptsächlich in Riesenzellen vorkommen, oder auch um rote Blutkörperchen, welche von den beweglichen und mit phagozytärer Eigenschaft begabten Krebszellen aufgenommen und zerstückelt würden, oder um Sekretgranula, um welche herum sich helle Protoplasmahöfe bilden.

Lubarsch hielt die Leyden'schen Parasiten für identisch mit den von Kürsteiner[2] in den Zellen von Papillomen gefundenen Einschlüssen.

Aschoff[3] hat durch Injektion von Spermatozoen in die Bauchhöhle bei Kaninchen Zelleinschlüsse beobachtet, die mit Leyden's „Vogelaugen" vollkommen identisch waren.

Feinberg[4] glaubte, daß es sich vielleicht um Kunstprodukte handle. Ähnlich gebaut ist, nach Feinberg, die Ganglienzelle, doch fehlt die scharfe Abgrenzung des Kerns von dem Plasma.

Bei der Kohlhernie kommen ferner massenhaft Sporenformen vor, beim Menschen sind diese jedoch noch nicht beobachtet worden. Feinberg ist daher der Ansicht, daß Leyden's Parasiten mit der Plasmodiophora brassicae nichts zu tun hätten.

Von einigen Autoren wurden die Leyden'schen Parasiten mit den Plimmer'schen Körperchen identifiziert (vgl. S. 674).

[1] l. c. S. 665 (p. 16). [2] l. c. S. 625.
[3] Vgl. Deutsche med. Wochenschr., 2. Juni 1904.
[4] ibidem, 1902, Nr. 3.

In der Tat konnte auch Spirlas[1]) durch Injektion von Kohlhernie Zelleinschlüsse beobachten, die den Plimmer'schen Körperchen außerordentlich ähnlich sahen.

Aber, wie wir schon erwähnt haben, konnte Spirlas auch durch Injektion von Plazentarzellen usw. dieselben Gebilde erzeugen.

Spirlas betrachtete diese Gebilde als Verdauungsvakuolen, in denen als Rest der Leukozyten ein intensiv färbbarer Kern gelegen ist.

Auch Prowazek[2]) hielt sowohl Leyden's Parasiten, als auch die Plimmer'schen Körperchen, für Vakuolenausfällungen oder entartete Kernteile. Diese haben mit dem Kern der Plasmodiophora das gemeinsam, daß sich der innere Teil des Kerns mit Eisenhämatoxylin schwarz färbt, während die umgebende Zone ungefärbt bleibt.

Aber diese Reaktion ist durchaus nicht spezifisch, weder für die Krebs- noch für die Kohlhernienzellen, da sie auch bei anderen pathologisch entarteten Zellen auftritt.

Ein Beweis dafür, daß die Plasmodiophora brassicae in irgendwelcher Beziehung zur Krebsbildung stehe, hat also bisher nicht erbracht werden können.

Nur C. Schellenberger[3]) behauptete noch in neuerer Zeit, daß der Erreger der Kohlhernie imstande wäre, auch Tumoren hervorzurufen.

Gelegentlich der Untersuchung über die Heilkraft des Rußes (vgl. Bd. III_2, S. 96) will dieser Forscher in dem Flug- und Glanzruß Mikroben gefunden haben, die in Petrischalen mit Nährgelatine sich zu Kolonien entwickelten.

Diese Mikroben sind, nach Schellenberger, identisch mit dem Erreger der Kohlhernie und gelangen mit dem Ruß durch Niederschläge der Luft auf die Pflanze.

Impfungen mit diesen Mikroben sollen bei Goldfischen Tumoren hervorgerufen haben, die wiederum durch Ruß zur Heilung gebracht werden konnten.

Eine Nachprüfung dieser Befunde hat allerdings bisher nicht stattgefunden.

Einer der eifrigsten Verfechter der pflanzenparasitären Theorie des Krebses war nun R. Behla[4]).

Nach diesem Autor muß es sich um einen Pilz handeln, der in der freien Natur vorkommt, im Körper morphologisch sich anders verhält und auch in diesem Stadium schwer auf einen anderen Körper übertragbar ist.

Behla machte schon früher auf die Analogie zwischen Pflanzen- und Tierkrebs aufmerksam und war der Ansicht, daß Krebs überall dort häufig vorkommt, wo in der Nähe der Wohnungen Tümpel, Feuchtigkeit und Gehölz vorhanden sind. Die Pflanzenparasiten, zu denen Behla die Myxamöben, Phyko- und Mykomyzeten rechnet, sind im Tierkörper nur in abgelösten Entwicklungsstadien vorhanden.

Die niederen Organismen haben einen großen Pleomorphismus. Bei den Myxamöben z. B. finden sich Stadien als Amöben, Plasmodien, Zoozysten usw.

Die Zwischenwirtsfrage spielt, nach Behla, in der Krebspathologie eine große Rolle; Insekten, Pflanzen usw., die derartige Parasiten beherbergen, müßten unschädlich gemacht werden.

Behla fütterte Kaninchen mit Blättern, welche mit Synchytrien-

[1]) l. c. S. 676.

[2]) Österreich. botan. Zeitschr., 1902, Nr. 6. Vgl. auch Honda: Zur parasitären Ätiologie des Carcinoms (Virchow's Archiv, Bd. 171, 1903, S. 96).

[3]) Biologische Studien über die Ursache des Krebses. Heidelberg 1913. 8°, 24 S.

[4]) Die Carcinomliteratur. Berlin 1901. S. XX und: Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 22, 1905, S. 396–410 (vgl. auch über Behla's Theorien unsere Ausführungen im Bd. III_1, S. 1 und 62).

wucherungen besetzt waren und wollte dadurch eine Krankheit erzeugt haben, welche der Kokzidiose (vgl. S. 607) außerordentlich ähnlich ist. Die Dauerzysten dieser Pflanzenparasiten entließen zilienführende Schwärmer, die in das Epithel eindrangen, dort wuchsen und eine doppelt konturierte Membran annahmen.

In den verschiedenen Entwicklungsstadien konnte Behla kleine, kernhaltige, amöboid-bewegliche Formen finden, welche aus einer Teilung hervorgingen; auch im Blute waren diese Gebilde vorhanden.

Nach Behla sind die Kokzidien Chytridiazeen, die sich den veränderten Verhältnissen angepaßt haben[1]), auf die Nachbarzellen einen Reiz ausüben und Pigment führen. Sie sind Zellschmarotzer, die Zellen vergrößern sich. Im ausgewachsenen Stadium erhalten sie eine Kapsel, durch welche sie ein blastomyzetenähnliches Aussehen erlangen. Es handelt sich aber nicht um die gewöhnlichen Hefepilze, sondern um hefeartige Sprossungen tumorbildender Pflanzenparasiten.

So lassen sich die verschiedenen Formen von amöboidem Verhalten, die Teilungsvorgänge in abgekapseltem Zustande, die Zelleinschlüsse von runder, halbmondförmiger Gestalt usw., die von anderen Autoren beim Karzinom gefunden wurden, erklären.

Diese Gebilde lassen sich, nach Behla, auch außerhalb des Körpers auf geeignetem Nährboden, allerdings nur in dem Entwicklungsstadium der Teilung oder hefeartiger Sprossung züchten.

Die Kohlhernie ist, nach Behla[2]), nicht identisch mit dem Tierkrebs, da die Struktur dieser beiden Tumorarten vollständig verschieden ist.

Die Rostpilze, Exoaskusarten und Dyskomyzeten sind keine Epithelschmarotzer, wohl aber die Chytridiazeen, eine Klasse der Phykomyzeten, oder algenähnlichen Pilze.

Diese Parasiten sind einzellige Gebilde, sie dringen als kleines Plasmakörperchen in die Epithelzelle ein und vergrößern sich auf Kosten des Wirts. Der ganze Plasmakörper wird zum Fortpflanzungsorgan, umgibt sich mit einer Membran und wird zum Sporangium, das in Schwärmern zerfällt, die wieder andere Zellen infizieren.

Sie wirken zellvermehrend und schmarotzen auf Algen, Pilzen und höheren Landpflanzen.

Nach Behla sind es frei lebende Verwandte der Sporozoen.

Nach L. Pfeiffer[3]) fehlt den Chytridiazeen und Synchytrien das Myzel (einfacher Zellfaden), das sonst bei allen Pilzen vorhanden ist. Die Ähnlichkeit mit Sporozoen wird, nach L. Pfeiffer, hervorgerufen durch den Mangel besonderer Fruchtzellen.

Behla skarifizierte nun die Haut von krebsempfänglichen Tieren und rieb in dieselbe Chytridiazeensporenmaterial ein, so daß dasselbe mit dem Epithel direkt in Kontakt gebracht wurde.

Behla wollte auf diesem Wege dieselben Körperchen erzeugt haben, wie man sie beim Krebs beobachtet hat; das Wachstum, die Sporangien mit Schwärmsporen, die Zellvergrößerung und Zellproliferation, asymmetrische Mitosen usw. will er bei diesem Experiment genau verfolgt haben.

Bei Impfungen mit Plasmodiophoramaterial spielen sich, nach Behla, dieselben Vorgänge ab, aber nicht im Epithel, sondern im Gewebe!

[1]) Vgl. auch S. 600. [2]) l. c. S. 678.

[3]) Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1890. 8°, 100 S. mit 31 Abbild. im Text und 1 Tafel.

Auf Grund dieses Experiments gelangt Behla zu folgender kühnen Schlußfolgerung:

„Ich halte demnach", sagt er, „beim Krebs experimentell den Beweis für erbracht, daß es ein Parasit ist, und was es für ein Parasit ist. Der Krebserreger ist in seinem Entwicklungsgang eine Chytridiazee — ein Pflanzenparasit!"

Behla hielt die Körperchen im Krebs für Schwärmsporen und die in Gruppen zusammenliegenden bedeuten Schwärmsporangien von Chytridiazeen. Alles, was dazwischen liegt, sind Wachstumszustände der in die Zellen eingedrungenen Schwärmsporen.

Die Chytridiazeen stehen, nach Behla, an der Grenze zwischen Tier- und Pflanzenreich und haben Anklänge an die Protokokkazeen und Myxomyzeten. Die Chytridiazeen bilden, nach Behla, eine Unterabteilung der Phykomyzeten!

Selten wohl ist eine parasitäre Theorie auf Grund eines absolut nicht beweisenden Experiments mit mehr Emphase verfochten worden, als diese Chytridiazeentheorie von Behla.

Wir werden noch späterhin Gelegenheit haben, die Haltlosigkeit dieser Theorie nachzuweisen.

In dem Glauben, den richtigen Krebserreger entdeckt zu haben, entwirft Behla auch zugleich ein Bild von der Art der Infektion und den Wirkungen dieses Parasiten auf den menschlichen Körper.

Nach Behla gelangt der Parasit, entweder durch die Haut, oder durch die Schleimhaut, oder durch den Darmtraktus in die Blutbahn.

Die Spore dringt wie eine junge Kokzidie in eine Epithelzelle ein und verursacht eine Vergrößerung des Kerns und eine asymmetrische Mitose. Der Parasit bewirkt einen Proliferationsreiz. Die Epithelzellen dringen ins Bindegewebe hinein, der Parasit wächst in der Zelle, es bilden sich größere und kleinere Kugeln, der Inhalt trübt sich, zuweilen wird er radiär oder körnig, schließlich bildet er ein Sporangium, welches entweder in der Zelle selbst sich befindet, oder am Rande hervorragt, um dann zu platzen. Das sind dann die „runden Körperchen"!

Nun beginnt der Prozeß wieder von neuem!

In Metastasen und in degenerierten Partien hat Behla allerdings diese Parasiten niemals finden können!

Unter den Chytridiazeen gibt es, nach Behla, auch solche, die den Inhalt der Nährzelle färben. Auf diese Weise entstehe der Pigmentkrebs, dessen Erklärung, wie wir gesehen haben, von jeher auf große Schwierigkeiten stieß.

Es wird z. B. durch das Synchytrium Anemones die Zelle blau gefärbt.

Nun findet man aber diese Körperchen auch in gutartigen Geschwülsten — dafür, meint Behla, gibt es auch gutartige Chytridiazeen!

Das große Problem, das uns in früheren Abschnitten so häufig beschäftigt hat: „Weshalb beteiligt sich nicht das Nachbarepithel an der Wucherung?" glaubte Behla in sehr einfacher Weise gelöst zu haben. Nach seiner Ansicht produziert der Parasit ein Enzym. Der junge Parasit kann nur in die jungen, proliferierten Zellen eindringen!

„So ließe sich", sagt Behla (S. 34), „der Schleier über das Rätselhafte des Krebsprozesses in überraschender Weise heben!"

So einfach nun, wie Behla glaubt, ist das Problem nicht zu lösen, von ihm auch nicht gelöst worden.

Die experimentellen Untersuchungen Behla's sind nun von Waldemar Loewenthal[1]) einer Nachprüfung unterzogen worden.

Da Behla nur allgemein von Chytridiazeensporen-Material spricht, welches, nach Finger[2]) und Kolb[3]), sich an wasserreichen, moorigen Orten findet, ohne zu berücksichtigen, daß es einige Hundert Arten dieses Parasiten gibt, so benutzte Loewenthal für seine Nachprüfung das Synchytrium taraxaci, welches zuerst von de Bary und Woronin[4]) beschrieben worden ist.

Steril entnommene Stücke aus Kohlhernien, in die Bauchhöhle oder in die Rückenhaut von Kaninchen eingespritzt, hatten durchaus ein negatives Ergebnis.

Auch die experimentellen Untersuchungen*) mit dem Synchytrium anemones, Olpidium Dicksonii, Zygorhizidium Willei ergaben, daß diese Gebilde mit der Krebsentwicklung nichts zu tun haben (vgl. auch Bd. III_1, S. 5).

Bra[5]) glaubte ebenfalls in einem Pflanzenparasiten — der Nectria ditissima — den Krebserreger gefunden zu haben. Bei Bäumen will Bra durch Impfungen mit Kulturen dieses Parasiten Krebs hervorgerufen haben. Angeblich sollen auch durch Nectriamin (aus Nectriakulturen hergestellt) mit Erfolg Krebstumoren behandelt worden sein (vgl. auch S. 537 und Bd. III_2, S. 526).

Auch der Hausschwamm (Merulius lacrymans) wird von Anton Klug[6]) in indirekte Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht. Nach einer Überschwemmung glaubte Klug ein häufiges Auftreten von Krebserkrankungen beobachtet zu haben, und da er im Magen von Krebskranken Meruliozyten fand, glaubte Klug, daß dieser Pilz vielleicht einer der mitwirkenden Faktoren bei der Krebserkrankung wäre.

Klug unterscheidet beim Hausschwamm zwei Stadien der Entwicklung, nämlich ein Sproßpilzstadium mit hefeartiger Sprossung und ein Mukorstadium (vgl. auch Bd. III_2, S. 527).

„Daraus folgt weiter", sagt Klug, „daß die Pilzformen, für welche die herrschende Einteilung drei verschiedene Pilzklassen, nämlich die der Saccharomyzeten, der Mukorineen und der Basidiomyzeten aufgestellt hat, in meinen Fällen nichts anderes sind, als Vegetations- bzw. Fruktifikationsformen eines und desselben Pilzes, nämlich des „Merulius lacrymans"".

Allein Aderhold[7]) hielt eine Zusammengehörigkeit dieser drei Pilzformen für unmöglich, auch war er der Ansicht, daß die Meruliozyten Klug's nichts anderes vorstellen als Stärkekörner.

Wie wir schon vorhin erwähnt haben, glaubte man eine Analogie zwischen den Pflanzentumoren und der Krebsgeschwulst gefunden zu haben (vgl. auch Bd. III_1, S. 341).

Die Ansichten jedoch, ob es sich um identische Vorgänge handle, waren geteilt.

Metschnikoff[8]) z. B. hielt die Tumoren der Bäume (die Gallentumoren!) für einen identischen Vorgang mit der Infektion des Menschen, z. B. durch den Echinokokkus.

[1]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. III, 1904, S. 46.

[2]) Zeitschrift f. Medizinalbeamte, 1902, Nr. 9.

[3]) Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 40, H. III.

[4]) Verhandl. der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg i. B., Bd. III, 1864, H. II.

*) Arch. f. Protistenkunde, Bd. V, 1904, S. 221.

[5]) Le Cancer et son parasite. Paris 1900. (Vgl. auch Allg. med. Zentral-Zeitung, 1900, Nr. 96.)

[6]) Der Hausschwamm ein pathogener Parasit. Freiheit, Johannisbad (Böhmen), 1903.

[7]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. I, 1904, S. 133.

[8]) Vgl. Revue générale des Sc. 30. Sept. 1892.

Den Cancer der Bäume hielt Metschnikoff für vollständig identisch mit dem der Säugetiere.

Die Botaniker hingegen rechnen den Krebs der Bäume zu den nicht parasitären Erkrankungen[1]).

Mit dem Namen Krebs werden, nach Behla[2]), in der Botanik sehr verschiedene Wucherungen und Holzgewächse bezeichnet.

Solche Geschwülste werden bei Pflanzen nun nicht nur durch Parasiten, sondern auch durch Tiere und durch Frost hervorgerufen. Die vorhin erwähnte Nectria ditissima, die Behla für einen Pyrenomyzeten ansieht, erzeugt einen Tumor bei Obstbäumen.

Aber diese Tumoren haben absolut nichts von der Struktur und dem Aufbau des Menschen- resp. Tierkrebses aufzuweisen.

Der Pflanzenkrebs ist, nach Behla, eine Holzwucherung, an der sich nicht bloß das Epithel, sondern auch die Rinde, das Kambium und noch mehrere Gewebsarten beteiligen.

Wie schon Hauser[3]) hervorgehoben hat, handelt es sich bei der Pflanzengeschwulst ausnahmslos um lokale Gewebswucherungen in der nächsten Umgebung der Parasiten; diese Wucherung findet innerhalb absolut feststehender Grenzen ihren typischen Abschluß, im Gegensatz zu der schrankenlosen Wucherung der Krebsgeschwulst.

Auch das Wachstum der Kohlhernie hört mit Abschluß der Entwicklung des Parasiten auf[4]).

v. Tubeuf und besonders Lubarsch[5]) bestreiten jede Beziehung, sowohl der Plasmodiophora brassicae, als auch des Hausschwammes und der anderen Pflanzenparasiten zur Krebsbildung beim Menschen.

Lubarsch stellte auch Untersuchungen über die sog. Knöllchenkrankheit der Leguminosen und über den Krebs der Buchen an, konnte aber absolut keine Analogie mit dem menschlichen Krebs finden.

So sind z. B. bei der Knöllchenkrankheit nur sehr wenig Mitosen zu beobachten. Es handelt sich mehr um lokale Hyperplasien.

v. Tubeuf sah direkte Riesenzellen, die eigentlich die Stelle der normalen Sporenkapsel einnehmen.

Myxomyzeten bilden sonst Gehäuse, in denen sich die Sporen entwickeln.

Der Pilz lebt lange in friedlicher Gemeinschaft mit der Zelle, erst im letzten Stadium lebt er frei.

Auch die Anhänger der pflanzenparasitären Theorie des Krebses hatten durch einwandfreie Beweise bisher also ihre Hypothese nicht behaupten können.

Wenn wir von der in jüngster Zeit von R. P. van Calcar[6]) aufgestellten Hypothese absehen, daß ein Getreideprotozoon die Ursache der Krebsentstehung sei, unter Bezugnahme auf die experimentellen Untersuchungen von Hermann Stahr[7]),

[1]) Vgl. Sorauer: Pflanzenkrankheiten, 2. Aufl., 1886, Bd. 1, S. 399. (Den Krebs der Olivenbäume beschrieb zum ersten Male im Jahre 1887 Savastano, den der Pinien 1890 Vuillemin.) [2]) l. c. S. 678.

[3]) Das Zylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890.

[4]) Vgl. Nößke: Arch. f. klin. Chirurgie, 1902, Bd. 67, S. 954 (vgl. auch Bd. 111, S. 343).

[5]) Vgl. Verhandl. des Berliner Krebskomitees, 9. Januar 1902.

[6]) R. P. van Calcar: Die Ursache des Carcinoms. Leiden 1926. 66 S. mit vielen photographischen Abbildungen (Calcar will diese Parasiten als zitternde Spulformen in Kulturen gezüchtet haben, und zwar von Würmern, die er in atypischen Epithelwucherungen der Gallengänge vorgefunden hat).

[7]) Ziegler's Beiträge, Bd. 61, 1915, S. 169. (Wir kommen noch an einer anderen Stelle auf diese Experimente zurück.)

der bei Ratten durch Haferverfütterung Karzinome hervorrufen konnte — eine Hypothese Calcar's, die bisher von keiner Seite gestützt worden ist — so ruhten eine Zeitlang die Forschungen über die pflanzenparasitäre Ursache des Krebses.

Wie wir schon an einer anderen Stelle (vgl. Bd. III_1, S. 344) erwähnt haben, hat C. O. Jensen die Beziehungen der Plasmodiophora brassicae zur Krebsätiologie abgelehnt und den „Kohlkrebs" in Analogie zum Tuberkel und zu der Aktinomykosis gestellt, nur dem „Wurzelkropf" bei Rüben (Beta vulgaris), der bereits seit 1839 (Hubek) bekannt ist, glaubte Jensen (II. internationale Krebskonferenz. Paris. Oct. 1910, S. 243) eine analoge Stellung wie dem tierischen Krebs einräumen zu müssen.

Der Wurzelkropf der Rüben stellt, nach Jensen, eine Geschwulstbildung dar, die auf einer andauernden, abnormen Proliferationsfähigkeit gewisser Zellen zu beruhen scheint, und die nicht nur dadurch, sondern auch durch ihre Beeinflussung des Wachstums der Rübe, durch ihre Fähigkeit zu rezidivieren und sich transplantieren zu lassen, sowie durch die abnormen, chemischen Verhältnisse der Zellen, so sehr an die malignen Tumoren der Tiere erinnert, daß die weitere biologische Erforschung dieser Geschwulstform notwendig erscheint.

Schon im Jahre 1907 hatten nun die amerikanischen Forscher Erwin F. Smith, Brown Townsend und McCulloch[1]) in einer Pflanzengeschwulst (crown gall = Kronengalle) einen Parasiten gefunden, den sie als „**Bakterium tumefaciens** (Smith and Townsend)" bezeichneten, einen Schizomyzeten, den sie besonders bei Chrysanthemen, Pelargonien, Sonnenblumen und anderen Pflanzen vorfanden, und mit dem sie beliebig oft diese Geschwülste hervorrufen konnten.

Die Tatsache nun, daß das Bakterium tumefaciens der Erreger der fraglichen Pflanzengeschwülste wäre, wurde zwar von Werner Magnus[2]) u. a. bestätigt, allein, wie Ferdinand Blumenthal und Hans Hirschfeld[3]) nachweisen konnten, werden die Pflanzengeschwülste nur durch eine Massenwirkung des Bakterium tumefaciens, bei gleichzeitiger Einwirkung eines Traumas erzeugt, und das Wachstum findet nur so lange statt, als der Reiz des Parasiten anhält.

Aus diesen Gründen können diese Tumoren in keiner Weise mit dem tierischen Krebs identifiziert werden. Das Bakterium tumefaciens (Smith) hat also mit der Krebsätiologie nichts zu tun!

Trotzdem beharrte auch späterhin noch Smith[4]) auf seinem Standpunkte und wurde hierbei von dem englischen Pathologen E. J. Butler[5]) unterstützt, daß das Bakterium tumefaciens die Ursache der Krebsentstehung wäre.

Die experimentell erzeugten Geschwülste wachsen, nach Smith, vollständig analog dem Tierkrebs, und die Tochterknoten haben dieselbe Struktur wie die Primärgeschwulst.

In einem Falle will Smith sogar erst zwei Jahre nach der Impfung die Entstehung eines Tumors beobachtet haben.

Da nun Smith in allen Geschwülsten noch die Parasiten vorfand, so ist Westenhoefer[6]) der Ansicht, daß es sich nur um Granulome gehandelt haben kann.

Allerdings hat C. O. Jensen[7]) in den durch Bakterium tumefaciens erzeugten Tumoren bei den transplantierten Geschwülsten keine Parasiten mehr vorgefunden.

Nun haben in neuerer Zeit Paula Meyer, Ferdinand Blumenthal und Hans Auler[8]) ein Bakterium in einem Brustkrebs, in dem die Geschwulst teilweise künstlich verflüssigt war, gefunden, in Form von Stäbchen, dessen Ähnlichkeit mit dem Bakterium tumefaciens (Smith) sehr auffällig war.

Dieser Bazillus, der zuerst von Paula Meyer gefunden wurde, und der deshalb als „Bazillus P. M." bezeichnet wurde (Neoplastische Gruppe), konnte nur in einer aus der unmittelbaren Nähe des menschlichen Tumors gewonnenen Lymphe kultiviert

[1]) Crown-gall of plants; its cause and remedy. Washington 1911. Twentieth Century Advances in Cancer Research. (S.-A. aus The Journ. of Radiology, Sept. 1923.)

[2]) Sitzungsberichte der naturforschenden Freunde. Berlin 1915, Nr. 7.

[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 18, 1922, S. 110.

[4]) The Journal of Radiology, Sept. 1923.

[5]) Some Relations between Vegetable and Human Pathology (Lancet, 21. Jan. 1922, p. 160).

[6]) Med. Klinik, 1924, Nr. 14.

[7]) Landbeuvykolens Aarskrift, 1918.

[8]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 21, 1924, S. 387; Bd. 22, S. 297, 506; Bd. 27, 1928, S. 1ff. Deutsche med. Wochenschrift, 1925, Nr. 32 und an vielen anderen Stellen.

werden und soll, nach den Untersuchungen von Fr. Reichert[1]), bakteriologisch vollständig mit dem Smith'schen Bazillus übereinstimmen.

Mit diesen Bakterienkulturen allein konnten bei Ratten und Mäusen nur selten Geschwülste erzeugt werden, die sich als Karzinome erwiesen haben sollen.

Wenn Blumenthal und seine Mitarbeiter aber Kieselgur und von Menschenkrebsen stammende Ödemflüssigkeit den Kulturen hinzufügten, dann konnten sie regelmäßig bei Verimpfungen Tumoren erzeugen, die sich allerdings nur als Granulome erwiesen, wurden aber diese Granulome transplantiert, so nahm die transplantierte Geschwulst öfters einen blastomatösen Charakter an, mit Metastasen hauptsächlich in den Lungen, etwa in 56% aller Transplantationen*).

Schon E. Saul[2]) lehnte den Bazillus tumefaciens als spezifischen Tumorerreger ab und bekämpfte besonders die Behauptungen von Smith und Blumenthal, daß die experimentell hervorgerufenen Pflanzentumoren metastasieren können.

Es ist bekannt, daß der pflanzliche Organismus keine Zirkulation besitzt, und daß der auf- und absteigende Saftstrom durch kompakte Zellstränge geleitet wird.

Eine Metastasierung pflanzlicher Tumoren ist deshalb aus anatomischen Gründen unmöglich! Da die Zellen, die der Leitung des Saftstromes dienen, frei von Plasma sind, so haben sie keine Proliferationsfähigkeit, sie können also auch die „Tumorstrands" nicht bilden, die nach den Angaben von Smith die Verbindung zwischen dem Primärtumor und seinen Metastasen bedingen sollen.

Auch W. Magnus[3]) betonte ausdrücklich, daß er bei den Smith'schen Tumoren die „Tumorstrands" nie beobachtet hätte. Es handelt sich bei diesen Geschwülsten um einfache Kalluswucherungen!

Ob und inwieweit der Bazillus tumefaciens oder der Bazillus P. M. in ätiologische Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht werden können, ist noch nicht geklärt**). Wir werden noch späterhin im Zusammenhang darauf zurückkommen, ob eine parasitäre Ursache für die Krebsätiologie überhaupt in Betracht kommen kann.

Parasiten unbekannter Art oder nicht spezifischer Natur als Krebserreger.

van Nießen's Canceromyzes; Nepveu's Theorie; Schüller's Parasitentheorie. Die Bekämpfung dieser Theorie durch Ribbert, Völcker u. a. Schüller's Verteidigung.

Bisher hatten wir es im allgemeinen mit Parasiten zu tun, die die Forscher in eine der großen Gruppen der Protozoen oder Pflanzenparasiten hatten einreihen können.

Es wurden aber auch Parasiten als Krebserreger beschrieben, deren Gruppierung auf Schwierigkeiten stieß.

van Nießen[4]) beschrieb schon im Jahre 1894 einen Parasiten, den er aus dem Blute einer an Uteruskarzinom leidenden Patientin im sterilen Reagenzglase sich hatte entwickeln sehen.

Es bildeten sich schwarzgrüne, runde Pilzrasen mit helleren, etwas erhabeneren Rändern vom Durchmesser einer Erbse.

Auf Diabetesurin war dieser Pilz gut kultivierbar. van Nießen zählte diesen Pilz zu der Klasse Dematium und Cladosporium Kerbarum, und nannte ihn „Cladosporium cancerogenes", oder „Canceromyzes".

[1]) Deutsche med. Wochenschrift, 1925, Nr. 32.

*) Wir haben schon an einer anderen Stelle (Bd. III$_2$, S. 143ff.) erwähnt, daß mit Injektionen von Kieselgur allein dieselben Ergebnisse erzielt werden können, wie mit der Blumenthal'schen Mischung. Wir haben auch besonders auf die diesbezüglichen Untersuchungen von W. Podwyssotzki (Ziegler's Beiträge, Bd. 47, 1910, S. 270), Schirokogoroff (Virch. Arch., Bd. 205, 1911, S. 166) u. a. hingewiesen.

[2]) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 82, 1918, S. 270.

[3]) l. c. S. 688.

**) Vgl. auch Lieske: Zentralbl. f. Bakteriol. (Originalien), Bd. 108, 1928, S. 118.

[4]) Zentralbl. f. die med. Wissensch., 1894, Nr. 21.

Weitere Beweise für die Behauptung, daß es sich um den Krebserreger handle, brachte van Nießen nicht.

Diesen Pilz hat sonst weiter kein Forscher gesehen.

Andere Forscher wiederum glaubten, daß es sich nicht um einen spezifischen Parasiten handle, sondern, daß das Zusammenwirken mehrerer Parasiten die Krebsbildung herbeiführe.

Nepveu[1]) z. B. fand in Krebsgeschwülsten Sporen (kleine, durchscheinende Körperchen), welche in die Zellen eingedrungen waren und den Kern zur Atrophie brachten. Es bilden sich Sporoidzellen mit gefärbtem Kern in amöboiden Zellen; ferner fand Nepveu Zystenzellen, gefensterte Zellen und Riesenzellen, die dem Amoeboidium parasiticum Balbiani (vgl. S. 580 und S. 617) ähnlich waren.

Nepveu glaubte, daß Bazillen in Gemeinschaft mit Protozoen die Krebskrankheit hervorrufen könnten, daß es also einen einzigen spezifischen Krankheitsrereger nicht gäbe.

„Amibiens sporozoaires et bactériens feraient du cancer une néoplasie de nature parasitaire."

Einen Parasiten als Krebserreger, der nicht zu den Protozoen, sondern zu einer großen Gruppe bisher unbekannter Organismen tierischer Art gehören sollte, glaubte M. Schüller[2]) entdeckt zu haben. Schüller meinte seinen Parasiten auf dieselbe Stufe wie etwa den bis dahin noch unbekannten Syphiliserreger stellen zu können.

Schüller bediente sich folgender Untersuchungsmethode:

Das zu untersuchende Material wurde sofort nach der Operation in einem sterilen Gefäß aufgehoben, mit sterilem Instrument wurde dann ein Stück aus der Mitte herausgeschnitten und in ein plattgedrücktes, sterilisiertes Glasfläschchen getan, mit sterilisiertem Stöpsel verschlossen, mit heißem Wachs verschmolzen und dann in die Bauchhöhle eines Kaninchens (als Brutofen!) gebracht. Nach acht Tagen war das Tumormaterial schwarz gefärbt, es war aber keine Fäulnis eingetreten.

Schüller hielt diesen Versuch schon für mißglückt. Er goß nun Alkohol auf die Geschwulstmasse. Dabei bildeten sich nun weiße Flocken in der von dem Tumor abgesonderten Flüssigkeit, und in dieser fand nun Schüller große, runde, oder ovale, auch mehreckige Kapseln, mit goldgelbem Inhalt und mit einer helleren, stark lichtbrechenden, anscheinend von feinen Poren (Kanälchen!) durchsetzten Wand. Die Gebilde hatten ein wabenartiges Gefüge und lagen immer in größeren Haufen, 40—60 an Zahl, zusammen.

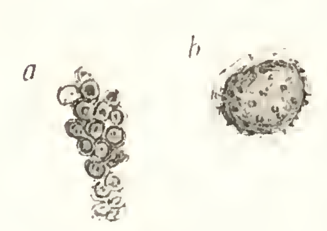


Fig. 19. Aus Schüller: Die Parasiten des Krebses (Taf. I, Fig. I). *a* große Kapseln. Vergr. 120. *b* Vergr. 900 Immers. Im Original bräunlich goldig gefärbt.

Statt des Tierkörpers kann man sich nun auch des Thermostaten als Brutofen bedienen. Jedenfalls darf das Untersuchungsmaterial niemals abkühlen, die Kolben müssen durch Korkverschluß (!) gut abgeschlossen sein, und alle Hantierungen müssen mit der strengsten Asepsis ausgeführt werden! Nach Schüller stirbt der Parasit bei der geringsten Abkühlung ab, durch Fäulnisbakterien werden die Parasiten schnell abgetötet.

[1]) Parasites dans le cancer. Arch. de Méd. expér., 1891, Nr. 1.

[2]) Die Parasiten im Krebs und Sarkom des Menschen. Jena 1901. 8°, 123 S. mit 3 Tafeln und 61 Abbild. im Text.

Charakteristisch ist, nach Schüller, ferner der eigentümliche Geruch der sterilen Kulturen, der jedoch bei Karzinomen anderer Art ist als wie bei Sarkomen.

Nach einem achttägigen Aufenthalt im Brutschrank konnte Schüller junge Organismen aus den Kulturen züchten.

Diese erscheinen bei durchfallendem Licht stark goldig glänzend, mit doppelt konturierter Wand und mit einem Strahlensaum umgeben (morgensternartig!). Sie haben eine feine, radiäre Streifung und eine 3—4fache gleichmäßige Furchung. Diese Gebilde wachsen allmählich zu großen Kapseln an. Oft beobachtete Schüller auch eine träge Zusammenziehung der Gebilde. Die feinen Fäden dienen zur Nahrungsaufnahme.

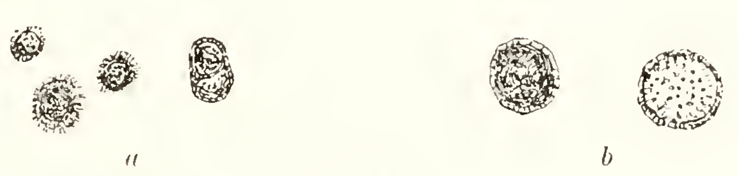


Fig. 50.
Aus Schüller: Parasiten des Krebses. *a* und *b* junge Organismen.

Dann fand Schüller blasige, gashaltige, glänzend helle Kugeln, die er für leere Hüllen abgestorbener, junger Organismen hielt.

Die lebenden, jungen Organismen werden stark polarisiert und sind gegen Chemikalien, z. B. gegen Alkohol, sehr empfindlich. Kulturen auf Nährböden mißlangen.

Schüller konnte jedoch die alten Kulturen durch Zufügung von frischem Menschenblut lange lebend erhalten. Im hängenden Tropfen nehmen die jungen Organismen Blutfarbstoff auf, wachsen und vermehren sich.

Schüller wollte auch beobachtet haben, daß bei Zusatz von Epithelgewebe die Parasiten in die Zelle eindringen und sie zum Zerfall bringen.

Die jungen Parasiten haben ein eisenhaltiges Pigment (ausziehbar durch Ferrozyankali und Salzsäure).

Bei Sarkomen sind die jungen Parasiten grünlich hell, bei Karzinomen grünlich bräunlich. Beim Sarkom variieren die Parasiten in ihrer Größe ganz außerordentlich, beim Karzinom ist der Größenunterschied nicht so bedeutend.

Die Parasiten gehören weder zu den Protozoen noch zu den Blastomyzeten, letztere wachsen auf Nährböden und vertragen niedrigere Temperaturen.

Man muß, nach Schüller, erst Kulturen anlegen und ungefärbt untersuchen.

Schüller untersuchte frische Zupfpräparate, die durch Alkohol absol. entwässert und mit Bergamottöl aufgehellt wurden. Dann sieht man gleich die großen, goldgelben Kapseln, auch die jungen Organismen werden bei Immers. 900 sichtbar.

Die Parasiten sitzen in einem feinen Maschenwerk, das von ihnen selber gebildet wird. Die Kapseln sind oft von anderen Zellen verdeckt (durch Behandlung mit Jodkali treten sie hervor). Die Parasiten sitzen in Gängen und Buchten. Die jungen Parasiten trifft man diffus ausgebreitet neben den großen Kapseln.

Die jungen Organismen liegen hauptsächlich peripher und sind in den Drüsen schon vor der Erkrankung vorhanden. Die Wucherung der

Epithelzellen findet infolge des Reizes der jungen Parasiten statt, die in Konglomeraten in Buchten sich anhäufen.

Der junge Parasit dehnt beim Wachsen die Zelle aus und drückt den Kern derselben platt. Auch die Nachbarzellen werden dadurch platt gedrückt und zerstört. Oder, die Zelle wird zur Tätigkeit angeregt, der Kern teilt sich, und der Parasit wird von mehreren Zellen eingeschlossen.

Schüller färbte das zu untersuchende Material mit Hämatoxylinalaun, in Verbindung mit Eosin oder mit Thionin.

Die Art der Infektion findet, nach Schüller, auf folgende Weise statt:

Die Parasiten dringen von der freien Oberfläche in die Tiefe! Die jungen Organismen, mit Thionin gefärbt, erscheinen violett oder grün im blauen Gewebe und folgen den Saftbahnen, oder im Zickzack den feinen Spalten.

Man kann, nach Schüller, nachher noch die leeren Gänge verfolgen.

Die Doppelfärbung der Schnittpräparate fand nach folgender Methode statt:

Zunächst wurden die Präparate längere Zeit in Hämatoxylinalaun gelegt, dann ausgewaschen, kurze Zeit mit Salzsäurespiritus behandelt, dann mit Eosin gefärbt, mit absolutem Alkohol entwässert, dann in Xylol aufgehellt und in Xylolbalsam eingebettet.

Bei dieser Färbung erscheint der Zellkern blau, das Zwischengewebe violett und die jungen Parasiten rot!

Aber Schüller fand auch noch andere Methoden für zweckdienlich, z. B. Färbung mit Hämatoxylinalaun, mit Säurefuchsin (nach Pianese)[1], oder mit Malachitgrün und Indigokarmin, oder auch mit Thionin und Oxalsäure nach Mallory[2]).

Fig. 51.
Aus Schüller: Parasiten des Krebses. Dunkel schwarzbraun pigmentierter junger Organismus besetzt mit kristall-nadelartigen Körpern. Vergr. 900. *b* bei noch stärkerer Vergr. im Polarisationsmikroskop (Portiokarzinom).

Die Parasiten entziehen, nach Schüller, dem Blute den Eisenstoff, wodurch die Kachexie des erkrankten Individuums bedingt wird.

Oft sind die jungen Organismen mit einer kristallinischen Inkrustation besetzt. Häufig gleicht ihre Form der eines Femur.

Ob es sich hierbei um ein Ausscheidungsprodukt des Protoplasmas handelt, läßt Schüller unentschieden. Neben den Parasiten fand Schüller noch ganz kleine, eckige, stark lichtbrechende, goldgelb glänzende Körnchen.

Die ersten Gewebsvorgänge der Karzinom- und Sarkomentwicklung gehen nun, nach Schüller, folgendermaßen vor sich:

Der Parasit übt auf die Zellen einen formativen Reiz aus. Es tritt eine Vermehrung der Chromatinsubstanz, eine Anschwellung des Protoplasmas, eine Vergrößerung des Kerns und eine Kernteilung ein, ferner eine Vermehrung der Zellen.

Schüller glaubte hierbei denselben Prozeß annehmen zu müssen, wie beim befruchteten Ei.

Auf Querschnitten von Drüsenpräparaten konnte nun Schüller folgende Entwicklungsstadien beobachten:

[1]) l. c. S. 346.
[2]) Journ. of experim. medic., vol. II, p. 529.

a) = Normaler Drüsenschlauch.
b) Die Kerne sind größer, runder und enthalten mehr Chromatin. Das Lumen ist sichtbar.
c) Der normale Bau ist verwischt, die großkernigen Zellen haben sich durch Teilung vermehrt und sind zum Teil aus dem Schlauch des Verbandes ausgetreten.

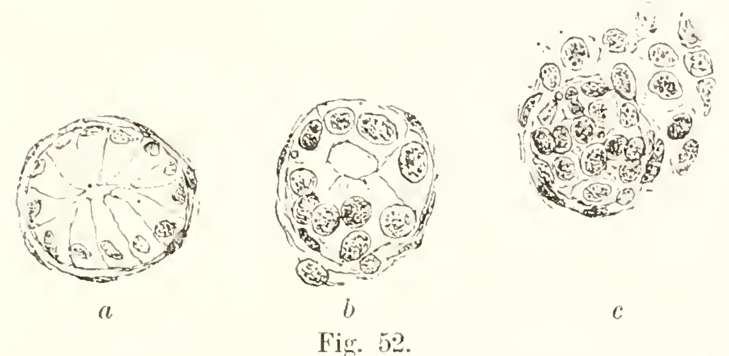


Fig. 52.
Aus Schüller (Parasiten des Krebses). Verschiedene Stadien der Karzinomentwicklung (Oberlippe) in nahe beieinander liegenden Drüsenschläuchen.

(Ein junger Parasit liegt in Fig. *b* oben links intrazellulär, ein größerer unten rechts in der äußeren Hülle. In Fig. *c* liegen drei kleinste Parasiten zwischen den Zellen, ein größerer rechts unten.)

Die Parasiten leben von den Karzinomzellen, deren Entstehung sie veranlaßt haben. Beim Sarkom finden sich die Parasiten zahlreicher vor als beim Karzinom.

Auf das Bindegewebe wirkt der Parasit ebenfalls ein, indem er massenhafte Zellteilungen und Zellneubildungen hervorruft.

Die Parasiten wirken also auf die Gewebe anders ein als die Bakterien.

Schüller glaubte auch durch Tierversuche den Beweis dafür erbracht zu haben, daß der von ihm entdeckte Parasit der eigentliche Krebserreger wäre.

Bei Impfungen mit seinen Kulturen wollte Schüller beobachtet haben, daß die Parasiten stets auf spiralförmigen oder im Zickzack verlaufenden Gängen sich verbreiten. Allerdings konnte Schüller nur Gewebsnekrosen und stärkere entzündliche Reaktionen des Gewebes hervorrufen.

Schüller glaubte aber dies auf den Umstand zurückführen zu müssen, daß er Parasiten in größerer Zahl, als wie sie sonst in Karzinomen zu finden sind, in den Tierkörper hineinbrachte.

Nur in einem Falle wollte er bei Injektion von Kulturen in die Niere eines Tieres einen ausgesprochenen, formativen Reiz auf die Epithelien beobachtet haben, die Epithelien verändern sich, werden breiter, der Kern schwillt an, die Chromatinsubstanz vermehrt sich, und oft sieht man auch Mitosen. Die Epithelien fangen an zu wuchern und vereinigen sich zu größeren Herden, kurz man sieht ein histologisches Bild, wie es der ersten Entwicklung des Karzinoms beim Menschen entspricht.

Wie wir bereits an einer früheren Stelle erwähnt haben[1], glaubte Schüller seinen Parasiten sogar die Fähigkeit zuschreiben zu können, aus Bindegewebe Epithelzellen zu erzeugen. Auf Grund derartiger Ex-

[1]) Vgl. S. 199.

perimente glaubte Schüller auch die alte Virchow'sche Bindegewebstheorie stützen zu können.

Wie bereits erwähnt, dringen die Parasiten, nach Schüller, von außen in den Organismus ein, und zwar durch Risse und Gewebsspalten zwischen den Epithelien der Oberhaut oder Schleimhaut.

Durch ein Trauma und durch eine gewisse anatomische Beschaffenheit der Epitheldecken (Lippe. Zunge. Mamma) wird den Parasiten das Eindringen erleichtert.

Organe mit vielen Einbuchtungen, wie z. B. die Portio, sind besonders für die Erkrankung disponiert.

Durch ein Trauma werden die Parasiten direkt in die Wunde gebracht, oder schon vorhandene Parasiten fangen an sich zu vermehren infolge der besseren Ernährung. Die Widerstandsfähigkeit ist stark herabgemindert.

Auch auf dem Wege der Blutbahn kann der Parasit in den Organismus eindringen, doch kann Schüller nähere Angaben, wie auf diesem Wege die Infektion vor sich geht, nicht machen.

Die Vererbung spielt in der Krebspathologie insofern eine Rolle, als die anatomische Beschaffenheit der Haut und Schleimhaut (rissige Stellen!) sich vererben und die Ansiedlung der Parasiten begünstigen kann.

Die Thiersch'sche Theorie[1]) — die Störung des histogenetischen Gleichgewichts — erklärt Schüller dahin, daß im Alter das Bindegewebe zäher und derber, die Oberhaut aber spröder wird. Deshalb entstehen im Alter hauptsächlich Karzinome, weil das Bindegewebe eine derbere Beschaffenheit hat, und die Parasiten deshalb im Epithelgewebe zurückgehalten werden.

Die Vorschläge Schüller's zur Verhütung und Behandlung der Krebskrankheit werden wir an einer anderen Stelle erörtern (vgl. Bd. III_2, S. 330, 336).

Gegen die Schüller'sche Parasitentheorie erhob sich bald eine lebhafte Opposition.

Ribbert[2]) hielt die Kapseln für Plasmazellen und Völcker[3]) für Korkzellen, die in das Immersionsöl durch den Korkstopfen gelangt wären.

Völcker hat sehr eingehend die Befunde Schüller's nachuntersucht und kam zu dem Ergebnis, daß Schüller den Beweis für das Leben der Parasiten nicht erbracht hätte, und daß ihm die Erzeugung von Karzinomen mittels Impfung mit seinen Kulturen nicht gelungen wäre.

Völcker untersuchte peinlich nach den Vorschriften Schüller's. Auch chemisch erwiesen sich die angeblichen Parasiten als Korkzellen (gegen Säuren sehr renitent, gelbe Färbung durch konzentrierte Kalilauge!). Ob die sog. Jugendformen Krebsparasiten wären, darüber erlaubte sich Völcker kein Urteil.

Auch Aschoff[4]) hielt die großen Kapseln für Corksteinzellen und die sog. jungen Organismen für kristallinische, mit Blutfarbstoff verbundene Fettkörper.

[1]) Vgl. S. 221 ff.
[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 27.
[3]) ibidem, 1901, Nr. 30.
[4]) Verhandl. der med. Gesellsch. Gottingen, 5. Juni 1902.

Trotz aller dieser Einwände hielt Schüller[1]) an der Echtheit seiner Parasiten fest. Er gibt wohl zu, Korkstopfen bei seinen Untersuchungen gebraucht zu haben, doch sollen sie von guter Qualität gewesen sein.

Bei späteren Untersuchungen vermied Schüller in sorgfältigster Weise jeden Korken, und doch hätte er die großen Kapseln und das Maschenwerk gefunden. Die großen Kapseln betrachtete Schüller als Entwicklungsformen der Krebsparasiten, in ihnen entstehen die jungen Organismen — rundliche oder ovale Körperchen, die die eigentlichen Krebserreger sind.

Späterhin wollte Schüller[2]) mit Hilfe besonderer Färbemethoden kleinste, runde, blasen- oder scheibenartige und keulenförmige Gebilde mit typischer, höchst eigenartiger Anordnung der Chromatinsubstanz in den von ihm als Parasiten beschriebenen Gebilden nachgewiesen haben. Demgemäß folgert Schüller, daß diese Parasiten zu derjenigen Gruppe von Protozoen gehören, bei welchen typische Chromatinteilung in den kleinsten, einfach gebauten Entwicklungsformen ein wesentliches Kriterium wäre.

Diese Chromatinkörper fanden sich nicht nur am Orte der ersten Erkrankung und der primären Geschwulstentstehung, sondern auch in den Drüsen und in den Metastasen anderer Organe.

Das Verhältnis der Parasiten zu der Metastasenbildung werden wir noch späterhin zu erörtern haben.

Schüller's Parasiten wurden von fast allen Forschern abgelehnt, nur H. Mohr[3]), der genau nach den Angaben Schüller's seine Untersuchungen anstellte, wollte die großen Kapseln und die jungen Organismen in Krebsgeschwülsten gefunden haben, aber weder Kulturen noch Impfungen führten zu einem positiven Ergebnis.

Auch die späteren Nachuntersuchungen von H. Deetjen[4]), der die Schüller'schen Körperchen nach eigener Methode fand (24 Stunden in einproz. Karbolsäure, dann auswaschen und längere Zeit im geschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur aufbewahren!), haben ergeben, daß es sich um eiweißhaltige Gebilde handelt, die als Produkte der Autolyse aufzufassen seien!

Auch der Schüller'sche Parasit hat also nur noch ein historisches Interesse!

Neuere Untersuchungen über Parasiten als Krebserreger.

Rous' Hühnersarkome. Transplantationsversuche. Bemühungen zur Entdeckung des Geschwulsterregers. Versuche mit zellfreiem Material. Filtrationsmethoden. Gye und Barnard's angebliche Entdeckung des Geschwulsterregers. Methoden. Positive Ergebnisse. Hypothesen. Prioritätsansprüche. Joseph Koch's und Joseph Schumacher's Krebserreger. Nachprüfung der Gye'schen Befunde. Anhänger und Gegner. Ablehnung der Gye'schen Befunde. Stellung der Roussarkome in der Onkologie. Allgemeine Ablehnung der parasitären Theorien.

Bis in die jüngste Zeit hinein hat man trotzdem immer wieder versucht, einen Parasiten als Krebserreger zu finden.

[1]) Deutsche med. Wochenschr., 1901, 5. Sept. Zentralbl. f. Chirurgie, 1902, Nr. 8. Wiener klin. Rundschau, 1905, Nr. 39.

[2]) Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 37, Heft 1, 1904.

[3]) Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 47.

[4]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 4/1906, S. 135.

Die neueren diesbezüglichen Untersuchungen schließen sich an die Mitteilungen von Peyton Rous[1]) und seiner Mitarbeiter James Murphy und W. H. Tytler an, auf die wir schon kurz im Bd. III_1, S. 280 hingewiesen haben.

Diesen Forschern ist es gelungen, die von ihnen beschriebenen Neubildungen bei Hühnern — die allgemein als „Roussarkome" bezeichnet werden, in einer ganzen Reihe von Fällen auf andere Hühner zu überimpfen, und zwar auch dann, wenn das Tumormaterial in einer Weise vorbehandelt wurde, daß von einer Transplantation nicht mehr die Rede sein konnte*).

Die Forscher bemühten sich bei ihren Impfungen ein zellfreies Material zu erhalten, indem sie frisches Sarkommaterial in Ringer'sche Lösung durch ein Berkefeldfilter hindurchpreßten, um das „Agens" von den Zellen zu trennen. Selbst für den Bazillus fluorescens und liquefaciens ist dieses Filter unpassierbar, während das „Agens" das Filter passiert.

Mit diesem „zellfreien Material" konnten nun bei Hühnern fast regelmäßig echte Sarkome erzeugt werden. Dieses „Agens" konnte jedoch nicht kultiviert werden, auch über die Natur desselben waren sich die Forscher nicht klar. Es wurde als „filtrierbares, invisibles Virus" bezeichnet.

Auch getrocknetes Sarkomgewebe, zu Pulver verrieben, dieser Prozedur unterworfen und in 50proz. Glyzerin wochenlang aufbewahrt, war noch imstande, echte Sarkome hervorzurufen.

Bei 55° Hitze stirbt das Agens nach 15 Minuten ab. Vorbedingung für das Gelingen der Impfung muß allerdings eine vorangegangene Schädigung des Bindegewebes sein!

Die Versuche mit dem Rous'schen zellfreien Impfmaterial wurden nun zahlreich nachgeprüft und bestätigt, z. B. von Carl Lewin[2]) Fujinami und Inamoto[3]) u. a.

Allerdings tauchten auch bald Zweifel auf, ob alle diese Forscher mit wirklich zellfreiem Impfmaterial ihre Versuche angestellt hätten. So wies z. B. Gustav Jung[4]) nach, daß auch durch das Berkefeldfilter, durch welches Bakterien nicht hindurchfiltriert werden können, Zerfallsprodukte der Tumorzelle, wie z. B. Kerne, hindurchgehen. Die Tumorzelle ist sehr schmiegsam, und zerquetschte Zellen und zerquetschte Kerne fanden sich selbst im Doppelfiltrat!**)

Nun haben Albert Fischer und Buch-Andersen[5]) durch erhöhten Sauerstoffdruck sicher ein zellfreies Material sich verschafft und trotzdem auch mit diesem Filtrat Tumoren hervorrufen können.

An der zellfreien Übertragbarkeit der Roustumoren, obwohl

[1]) The Americ. Journ. of experim. med., 1910. Nr. 5: A filtrable agent the cause of a second chicken tumour an Osteochondrosarkoma (Journ. of the Americ. med. Assoc., Vol. 58, p. 1682; Vol. 59/1912, p. 1793 und an vielen anderen Stellen — A. d. Rockfeller'schen Institut zu New York).

*) Wir werden bei Neubearbeitung des III. Bandes ausführlicher auf diese Untersuchungen zurückkommen. Wir geben an dieser Stelle nur einen Überblick über diese Experimente.

[2]) Berliner med. Gesellschaft, 9. Juli 1913.

[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 11 1911, S. 94.

[4]) Ibidem, Bd. 20 1923, S. 20.

**) Vgl. auch Botho Schwarz: Über Versuche zur Übertragung des Mäusekarzinoms. I.-D. Breslau 1919.

[5]) L'action de l'oxyque comprimé . . . (Comptes rend. de la Soc. de Biol., 1925, vol. 93 p. 1677.)

diese Versuche bisher noch nicht nachgeprüft worden sind, kann man also, wie Teutschlaender[1]) hervorhebt, wohl bis jetzt nicht zweifeln.

Es fragt sich nur, welcher Natur dieses an die Zellen nicht gebundene, im Organismus frei kreisende Agens ist.

Rous, Fujinami und Inamoto und andere Forscher waren der Überzeugung, daß durch ihre Versuche mit zellfreiem Filtrat eine Neuerzeugung der Geschwulst bewirkt wird, während, nach Teutschlaender[2]), auch mit der Möglichkeit gerechnet werden müßte, daß dieses Virus noch am ehesten in die Gruppe der filtrierbaren, invisiblen Erreger (Chlamydozoen, Strongyloplasmen, Aphanozoen) eingereiht werden könnte, oder daß es sich um eine körpereigene, chemische Substanz — eine Art „Malignitätsferment" handelt.

Aus den mannigfachsten Gründen*) sprach sich Teutschlaender gegen diese beiden Hypothesen aus und glaubte, daß es sich auch bei den Roustumoren um Zelltransplantationen handle, um so mehr, als auch der Tytler'sche Rous-Tumor selbst dann Knochen und Knorpel bildete, wenn sein Filtrat an Stellen eingeimpft wurde, an denen sonst diese Gewebe nicht gebildet zu werden pflegen.

Diese Konstanz des Tytler-Typus kann, nach Teutschlaender[3]), nur mit einer Übertragung von Zellen, Zellteilen oder Zellprodukten des Tumors in Einklang gebracht werden.

Um so überraschender war die von W. E. Gye und Barnard[4]) im Juni 1925 in der Tagespresse veröffentlichte Mitteilung, daß es diesen beiden Forschern nunmehr gelungen wäre, bei den Roussarkomen den Krebserreger nicht nur zu züchten, sondern den bisher unsichtbaren mittels einer von Barnard eigens dazu erfundenen Apparatur im ultravioletten Licht zu photographieren und mit diesem Erreger im Tierexperiment Geschwülste zu erzeugen.

Die Technik, welche diese beiden Forscher zur Isolierung des „Krebserregers" anwandten, war folgende**):

Gye zerrieb das zerkleinerte Rous-Sarkom Nr. 1 in einem Mörser mit sterilem Sand, versetzte die Mischung mit Ringerlösung (1 : 100) und filtrierte durch Sand- und Papierfilter. Das Sandfiltrat wurde durch ein engporiges Filter geschickt und als klare Lösung Hühnern injiziert, bei denen sich alsbald die typischen Hühnersarkome entwickelten, bei Injektion von 1 ccm des Filtrats.

Eine zweite Methode war folgende:

Es wird ein Sarkomstückchen in 5 ccm Hartley's Bouillon mit Zusatz von 0,2% KCl und 1 ccm Kaninchenserum gebracht, dann war bald das ganze Medium befähigt, Sarkome zu erzeugen.

Unter anaeroben Bedingungen behält das Sarkom eine Woche lang seine Übertragbarkeit.

Zur Isolierung des wirksamen Agens zerrieb Gye das Rous-Sarkom mit Seesand, gab zu 5 ccm Tumor 100 ccm Ringerlösung und filtrierte durch Papier und Sand. Auf 10 ccm des klaren Filtrats setzte er Chloroform in Tropfen hinzu, bis die Lösung fast gesättigt war. Das Filtrat blieb dann bei 37° eine halbe Stunde lang im Wasserbade, hierauf wurde Chloroform nachgefüllt, bis eine gesättigte Lösung vorhanden war, welche nunmehr 32 Stunden lang im Wasserbade blieb. Dann wurde mittels einer Pipette das Chloroform abgesogen.

Während sonst von dem Ringerlösungsauszug schon 0,2 ccm ausreichten, um das Sarkom zu erzeugen, blieben 2 ccm des mit Chloroform

[1]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 27/1928, S. 241.
[2]) Ibidem, Bd. 20/1923, S. 13.
*) Näheres siehe in der Originalarbeit.
[3]) Deutsche med. Wochenschr., 1928, Nr. 15.
[4]) Veröffentlicht im Lancet, 18. Juli 1925.
**) Vgl. auch Archibald Leitsch im Brit. med. Journ., 1925, Nr. 3369.

behandelten Sarkomfiltrats noch unwirksam. Das wirksame Agens scheint also durch das Chloroform zerstört zu werden.

Gye nahm aber an, daß das Agens nicht zerstört, sondern nur auf irgendeine Weise inaktiviert wird, und daß irgendeine Substanz verschwindet, die vorher auf das Agens einwirkt.

Auch das Sandfiltrat verliert nach 2 bis 7 Tagen seine Aktivität.

Injiziert man, nach Gye, also altes Sandfiltrat und im anderen Falle Chloroforminfiltrat, so bleiben die Tiere gesund.

Injiziert man aber beide Infiltrate zu gleicher Zeit, so entsteht ein Rous-Sarkom!

Auf Grund dieser Untersuchungen kam Gye zu der Schlußfolgerung, daß das Zustandekommen des Sarkoms bedingt wird:

1. Durch das Virus im Sandfiltrat, welches, nach Gye, ein exogenes, infektiöses, mikrobielles Agens ist, und

2. durch einen labilen, aktivierenden Faktor (konserviert im Chloroformfiltrat, in dem das Virus aber zerstört ist).

Zentrifugiert man das Sandfiltrat in Zentrifugen mit 9000 Umdrehungen, so findet man das Virus am Boden, den Aktivator aber in der oberen Flüssigkeit.

Man kann also durch Zentrifugieren das Virus von seinem Aktivator befreien.

Das Virus konnte auch gezüchtet werden*), dabei kam es aber langsam zur Abnahme der aktivierenden Substanz, und nach 5 Kulturen war diese verschwunden.

Auch das Mäusekarzinom verhält sich, nach Gye, ähnlich wie das Rous'sche Hühnersarkom, jedoch darf das Karzinommaterial nicht mit Sand verrieben werden, wegen einer Oxydation der aktivierenden Substanz durch den Sand.

Gye will auch das Ratten- und Mäusekarzinom in dem Virus isoliert haben.

Den Nachweis hierfür will Gye dadurch erbracht haben, daß er inaktives Rous-Sarkomvirus durch den Aktivator (mit Chloroform behandelte Extrakte) aus Mäuse- und Rattenkarzinom virulent machte.

Auch menschliches Karzinom-Chloroformfiltrat aktivierte das Rous-Virus.

Nach der Ansicht von Gye ist das Virus von Karzinom, Sarkom und anderen bösartigen Geschwülsten stets dasselbe, erst der Aktivator hat eine besondere Spezifizität, durch welche in dem einen Fall ein Karzinom, in dem anderen Falle ein Sarkom oder eine andere bösartige Geschwulst erzeugt wird.

Die Beweise für die Virusnatur des Agens, und damit für die Infektiosität des Rous-Sarkoms sind also folgende**):

1. Die Empfindlichkeit gegen Antiseptika.

2. Die Vermehrung des Agens, das, wenn er der „Primärkultur" (in Hartley'scher Bouillon) Kaninchenserum und embryonales Hühnergewebe zusetzte, unter analogen Bedingungen, bei 35—36° („Subkultur") gezüchtet und auf Hühner überimpft, den Tumor hervorrief und, wenn er dann eine kleine Menge einer solchen „Subkultur" auf einen neuen Nährboden brachte, das Agens, trotz schließlicher Verdünnung des Materials bis auf ein Billionstel, sich immer noch als virulent erwies.

*) In demselben Heft des Lancet vom 18. Juli 1925 gibt Barnard ein genaues histologisches Bild des Krebserregers.

**) Vgl. auch Teutschlaender (Deutsche med. Wochenschr., 1928, Nr. 15).

3. Die Tatsache, daß die von Barnard mit einer besonderen Apparatur im ultravioletten Licht photographierten, färberisch nicht darstellbaren „Sphäroide" aus Agarkulturen in ihrer Form Ähnlichkeit hatten mit den bei der Pleuropneumonie in geringerer Zahl gefundenen Gebilden.

Gye und Barnard gingen übrigens bei ihren Mitteilungen in ihren Schlußfolgerungen nicht so weit wie die Schriftleitung des Lancet.

Die beiden Forscher waren der Ansicht, daß der Beweis für die Spezifizität des von ihnen entdeckten Krebserregers nur dann erbracht wäre, wenn es gelungen wäre, den Erreger aus einer einzelnen Viruszelle zu züchten und durch Einspritzung der Kultur Geschwülste zu erzeugen, was bisher aber noch nicht gelungen ist.

Wie bei allen „Neuentdeckungen", traten bald nach der Veröffentlichung von Gye und Barnard auch Forscher auf, die die **Priorität** dieser Entdeckung für sich in Anspruch nahmen.

Curt Räth[1]) z. B. will durch Behandlung von Tumormaterial mit Arsinsäure (Binz) festgestellt haben, daß durch diese Methode Mikroben frei werden, die auf Agar gezüchtet werden können.

Die Mikroben stellen in der Mitte verdickte Stäbchen dar mit Sporenbildung. Bei dem Wachstum dieser Kulturen entwickeln sich Substanzen mit dem Geruch niederer Fettsäuren.

Bei Überimpfungen auf Tiere entwickeln sich, nach Räth, Geschwulstbildungen von karzinomatösem Bau.

Nach der Ansicht von Räth werden durch die chemische Behandlung irgendwelche Umhüllungen entfernt, die sonst ein selbständiges Wachstum des Mikroorganismus außerhalb des Tierkörpers verhindern.

Auch Keysser[2]) nahm die Priorität für sich in Anspruch, indem er mit zellfreiem Tumorfiltrat, bei dem er das „invisible Virus" als den eigentlichen Krebserreger bezeichnete, positive Ergebnisse bei Übertragung von Menschenkrebs auf Tiere erzielt hätte.

Diese positiven Ergebnisse wurden aber seinerzeit von den Pathologen so gedeutet, daß die Zellen des Menschenkrebses als solche einen Reiz auf das Gewebe des Wirtstieres ausüben, wodurch dieses in bösartige Wucherung gerate*).

Ebenso traten in neuerer Zeit als Entdecker des Krebserregers Joseph Koch[3]) und Joseph Schumacher[4]) auf und nahmen die Priorität der Entdeckung des Krebserregers für sich in Anspruch.

Joseph Koch beschrieb in Geschwülsten als „blauweiße Zellen" zellige Gebilde, deren Kern sich bei einer modifizierten Methylgrün-Pyroninlösung blau färbt, während das Protoplasma ungefärbt bleibt.

Diese Gebilde, die Koch als die Krebserreger ansprach, identifizierte er mit den Plimmer'schen Körperchen (vgl. S. 674ff.) bzw. mit den Leyden'schen Vogelaugen (vgl. S. 682). Wir haben aber schon an früherer Stelle (vgl. S. 677) darauf hingewiesen, daß es sich bei Nachprüfung dieser Gebilde durch Apolant und Embden um Degenerationsprodukte des Kerns handelt, und in jüngster Zeit wurde auch von

[1]) Zeitschrift f. angewandte Chemie, 23. Juli 1925.
[2]) Wiener klin. Wochenschrift, 1913, Nr. 11 (vgl. auch S. 530).
*) Vgl. auch F. Blumenthal: Zeitschrift f. angewandte Chemie, 1926, S. 165.
[3]) Zentralbl. f. Bakt., Bd. 96, Abt. I.
[4]) Ätiologie und Therapie des Karzinoms. Berlin 1926.

O. Machiarulo[1]) der Nachweis erbracht, daß auch die blauweißen Zellen Koch's ein Produkt zellulärer Degenerationsvorgänge wären.

Die von J. Schumacher mittels besonderer Lipoidtinktionsmethoden am Rande des Krebsgewebes gefundenen und als Krebserreger angesprochenen S- und bogenförmig gekrümmten Gebilde, haben sich als elastische Fasern erwiesen.

Schumacher bezog sich hauptsächlich auch auf die Befunde von van Calcar[2]), der ähnliche Gebilde als Krebserreger beschrieben hatte (vgl. auch S. 687).

van Calcar will nachgewiesen haben, daß er mit Kulturen ubiquitärer Protozoen (Colpoda-Paramäzien) infiltrativ wachsende und metastasierende Darmkarzinome bei Hunden hervorgerufen hätte.

Allein Teutschlaender[3]) konnte auf Grund der Abbildungen auch nicht die Spur eines destruierenden Wachstums nachweisen, so daß also auch dieser sog. Krebserreger von der Bildfläche verschwinden muß.

Auch die von Glover[4]) und Nuzum[5]) aus menschlichen Geschwülsten isolierten Mikroorganismen (Kokken) haben sich, nach Gaspari und Teutschlaender[6]), nicht als spezifische Krebserreger erwiesen.

Es handelt sich bei diesen Versuchen nur um eine Reizwirkung, ähnlich wie beim Teerkrebs.

Jedenfalls erregten all die zuletzt angeführten, angeblichen Entdeckungen des Krebserregers bei weitem nicht das Aufsehen, welches die Mitteilungen von Gye und Barnard hervorgerufen hatten, und man war nun in jüngster Zeit eifrig bemüht, zunächst die experimentellen Ergebnisse von Gye und Barnard einer Nachprüfung zu unterziehen.

Außer vielen anderen Forschern, ist es z. B. C. Bonne[7]) nicht gelungen, nach der Methode von Gye und Barnard bei Hühnern Tumoren zu erzeugen. Die positiven Ergebnisse von Gye sind, nach Bonne, höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß das Virus durch das Chloroform nicht abgetötet war.

Auf einem anderen Wege versuchte E. Harde[8]) die Ursache der positiven Ergebnisse von Gye, im Gegensatz zu den negativen seitens vieler anderer Forscher, zu erklären.

Harde stellte ein neutrales Filtrat von Rous-Sarkom dar. Einen Teil von demselben säuerte er mit KH_2PO_4 an und spritzte einem Huhn auf je eine Seite das neutrale und angesäuerte Infiltrat ein.

Auf der neutralen Seite wuchs langsam eine kleine Geschwulst, auf der angesäuerten bildete sich jedoch schnell eine große Geschwulst, welche den ganzen Muskel durchsetzte.

Durch zu starke Ansäuerung wird allerdings die Virulenz des Filtrats stark herabgesetzt.

Auf Grund dieser Untersuchung erklärt Harde das positive Er-

[1]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 25/1927, S. 23.
[2]) l. c. S. 687.
[3]) Deutsche med. Wochenschrift, 1928, Nr. 15.
[4]) Journ. of Cancer (Dublin), Oct. 1924.
[5]) Surg. Gyn. and Obstetr., 1925, p. 90.
[6]) Deutsche med. Wochenschrift, 1928, Nr. 15.
[7]) Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde, 1927, Nr. 23, S. 3090.
[8]) Ann. Inst. Pasteur, 1927, Nr. 31, p. 118.

gebnis von Gye folgendermaßen: Gye wäscht den Bodensatz mit dem Virus nach dem Zentrifugieren so lange, bis er neutral ist, dann fügt er von der überstehenden sauren Flüssigkeit hinzu.

Es handelt sich also, nach Harde, gar nicht um einen spezifischen Faktor, sondern nur um die Wiederherstellung der Virulenz durch Säuerung!

Emilio Veratti[1], der im Laboratorium von Gye und Bernard sich persönlich von den Ergebnissen der experimentellen Versuche überzeugen wollte, kam zu der Ansicht, daß die positiven Ergebnisse von Gye nur in bezug auf die Rous-Sarkome zuträfen, eine Verallgemeinerung auf Geschwülste überhaupt wäre jedoch nicht angängig.

Veratti hält die Versuchsgeschwulst — das Rous-Sarkom — für ein Mittelding zwischen Granulom und Geschwulst.

Damit kommen wir nun zu der Frage, von deren Beantwortung der Wert der Gye'schen Experimente abhängt, ob das Rous-Sarkom überhaupt eine echte Geschwulst darstellt.

Zunächst kommt Teutschlaender[2] in jüngster Zeit zu dem Ergebnis, daß Rous-Tumoren nicht nur durch Tumorzellen, sondern auch durch zellfreie Filtrate übertragbar sind, die Tumoren sind nicht im spezifischen Sinn infektiös. Teutschlaender hält die Rous-Tumoren aber für echte Geschwülste (Sarkome), und seitdem durch zellfreies Material positive Impfergebnisse auch bei Säugetieren erzielt worden wären, hätten diese Experimente für die ganze Onkologie eine große Bedeutung erlangt.

Demgegenüber betonten jedoch W. Cramer[3], Haaland[4] u. a., daß es ihnen, trotz jahrelanger Versuche, nicht geglückt wäre, die von Gye angegebene, zellfreie Übertragung eines Mäusekarzinoms zu erzielen.

Ferner bezweifelte Carrel[5], daß das Gye'sche Virus ein belebtes Wesen wäre, da es ihm gelungen wäre, auch mit Teer, Arsenik und Indol bei Hühnern sog. Rous-Sarkome zu erzeugen.

Carrel hat auch festgestellt, daß in vitro gezüchtete Makrophagen, mit Filtrat von Hühnersarkom versetzt, gesunden Hühnern eingespritzt, ebenfalls Rous-Sarkome hervorrufen.

Dann sollen auch Monozyten durch Ausscheidung gewisser Produkte (Trephone) imstande sein, die Fibroblasten in der Nachbarschaft zur Wucherung anzuregen.

Nach Bernhard Fischer-Wasels[6] kann man auch die Zellen der Rous-Sarkome der Hühner experimentell im Reagenzglase durch chemische Einwirkung auf eine Embryonalzelle erzeugen!

Die Stellung der Rous-Sarkome in der Onkologie ist jedenfalls zurzeit noch nicht geklärt, und es ist zweifelhaft, ob es sich bei diesen Tumoren um echte Geschwulstbildung handelt.

Die parasitäre Ätiologie für diese Geschwülste wird jedoch von

[1] Tumori, 1927, S. 161.
[2] Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 27/1928, S. 250.
[3] Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 26/1928, S. 208.
[4] Acta pathol. et microbiol. Scand., 1927, 4.
[5] Comptes rend. de la Soc. de Biol., 1924, Vol. 91, p. 1067; 1925, Vol. 93, p. 491 und 1278.
[6] Münchener med. Wochenschrift, 1928, S. 949.

fast allen Krebsforschern, wie z. B. von Teutschlaender, W. Cramer, Bernhard Fischer-Wasels u. a. abgelehnt*).

Auch der „Gye-Barnard'sche Krebserreger" ist zu Grabe getragen worden, man spricht zurzeit nicht mehr über ihn, bis er vielleicht wieder durch einen nicht informierten Krebsforscher seine Auferstehung erlebt.

Trotzdem versuchte Gye[1]) auch späterhin noch sein „Virus" zu retten, indem er behauptete, daß zur Erzeugung der Rous-Tumoren, welche, nach Gye, eine natürliche, ätiologische Gruppe darstellen, zwei Faktoren nötig sind, nämlich ein „Agens" und ein „spezifischer Faktor oder Aktivator". Letzterer ist eine chemische Substanz. Das filtrierbare, mit gewöhnlichen, optischen Mitteln invisible Agens ist, nach Gye, auf Grund seiner experimentell festgestellten Eigenschaften als „filtrierbarer Mikroorganismus" zu deuten.

In dieser Beziehung sucht nun in jüngster Zeit W. Cramer[2]), der, wie vorhin erwähnt, die parasitäre Ätiologie der bösartigen Geschwülste ablehnt, die Bedeutung der Gye'schen Experimente für die Erforschung der Rous-Tumoren hervorzuheben.

Das „Gye'sche Virus", welches allen Hühnertumoren eigen ist, muß man vom zellulären Standpunkte als exogenen Faktor bezeichnen, der normale Zellen nicht angreifen kann. Die Spezifizität seiner Wirkung wird bedingt durch das zweite, endogene Agens, welches zellulärer Natur ist.

Es handelt sich also bei der Gye'schen Hypothese um einen Kompromiß, zwischen der parasitären und zellulären Theorie!

Ausschlaggebend bleibt also auch bei diesen neuesten parasitären Theorien immer noch der **zelluläre Faktor!**

Ist der Krebs eine parasitäre Erkrankung?

Unterschied zwischen einzelligen, tierischen Organismen und Gewebszellen (morphologisch und in bezug auf Färbungsfähigkeit). Kunstprodukte und Parasiten. Allgemeine Einteilung der Zelleinschlüsse. Allgemeiner Unterschied zwischen Kokzidien und Zelleinschlüssen. Parasiten, vorgetäuscht durch normal vorkommende Gebilde. Verwechslung von Parasiten mit Degenerationsprodukten der Zelle und des Kerns. Kernteilung, zweikernige Zellen, Zentrosome, Chromatingebilde und Parasiten. Die Beziehungen der weißen und roten Blutkörperchen zur Krebszelle. Lykopodiumsporen als Zelleinschlüsse. Geschichte der Vakuolenbildung (Physaliden) in den Zellen und ihrer Beziehungen zu den Parasiten. Das Verhältnis der endogenen Zellbildung zu den intrazellulären Einschlüssen. Die „Borrel'schen Körperchen". Nachweis der parasitären Natur der Zelleinschlüsse bisher nicht erbracht. Forderungen für den Nachweis von Parasiten und für ihre ätiologischen Beziehungen zur Krebsbildung. Die Zellularpathologie und die parasitäre Theorie (schrankenloses Wachstum, unizentrisches Wachstum, Petersen's Plattenverfahren). Die Beziehungen der Embryonaltheorien zu der parasitären Theorie. Die Entstehung bösartiger Tumoren aus gutartigen, im Lichte der parasitären Theorie. Der Wucherungsreiz. Kahane's biologische Theorie. Die Metastasen, kleinzellige Infiltration, die multiplen, primären Karzinome und der Gallertkrebs vom Gesichtspunkte der parasitären Theorie. Allgemeine Schlußbetrachtungen.

Wir haben schon bei Besprechung der einzelnen parasitären Theorien darauf hingewiesen, daß man sich bemühte, bei der Entscheidung der

*) Vgl. auch die allgemeine Ablehnung der parasitären Ätiologie auf dem Internationalen Krebsmeeting zu Lake Mohonk bei New York, 20. Sept. 1926. (Ref. in: Deutsche med. Wochenschrift, 1926, S. 2043.)

[1]) Brit. med. Journ., 13. Nov. 1926.

[2]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 27 1928, S. 201.

Frage, ob es sich bei den intrazellulären Einschlüssen um parasitäre oder um Zellgebilde handle, charakteristische Unterscheidungsmerkmale zwischen diesen beiden Gebilden zu finden[1]). Wir haben in dem Abschnitte über die Zelle[2]) genauer berichtet über den komplizierten Bau der normalen Zelle, des Zellprotoplasmas und des Zellkerns.

Es besteht nun schon insofern ein großer Unterschied zwischen der Zelle und einem Protozoon, als erstere, von ihren Geweben losgelöst, in der Regel zugrunde geht, während der Parasit selbständig weiterlebt.

Feinberg[3]), der sich, wie wir gesehen haben, eifrige Mühe gab, morphologische Unterschiede zwischen Gewebszellen und einzelligen Parasiten zu finden, legte in dieser Beziehung großen Wert auf den Unterschied der Struktur des Kerns bei Zellen und bei Parasiten.

Bei den Protozoen und den Hefezellen besteht der Kern aus einem kompakten Chromatinkörper (Kernpunkt, Karyosom, Chromatosphäre), ferner aus dem Kernsaft, der diese Körper umgibt. Niemals ist, nach Feinberg, eine dem Kerngerüst der Metazoenzellen (vgl. S. 409ff.) vergleichbare Struktur, nie ein Nukleolus oder eine Nukleolarsubstanz vorhanden.

Als Ersatz für das Kerngerüst findet sich bei den Protozoen ein homogener Chromatinkörper. Aber diese Substanz ist nie eine Nukleolarsubstanz.

Man hat ferner die Membran als einen charakteristischen Bestandteil der Parasiten hingestellt. Aber Fabre-Domergue[4]) behauptete, daß auch die Epithelzelle, der Kern und der Nukleolus sich einkapseln können.

Feinberg hatte dann eine helle, unfärbbare Zone, die die Kernkörperchen umgibt[5]), als spezifisch für einzellige Parasiten angesehen; aber dieser helle Hof existiert nicht immer bei Parasiten. Bei den Amöben[6]) kommt, nach Nocht[7]), dieser helle Hof nicht vor, das Protoplasma setzt sich dicht an den Kern an. Auch Lymphozyten besitzen, nach Ehrlich, einen schmalen ungefärbten Hof. Ja, Unna hält diesen Hof sogar für ein artifizielles Produkt, welches besonders häufig bei Oberflächenepithel vorkäme.

Man glaubte dann durch verschiedene Färbemethoden eine Differenzierung zwischen Parasiten und Zellbestandteilen gefunden zu haben[8]).

Schon J. E. Alberts[9]) hatte behauptet, durch Färbung mit Säurefuchsin und Nachfärbung mit Methylenblau die Hornschicht von den Parasiten unterscheiden zu können.

Ganz besonders glaubte Feinberg[10]) durch verschiedene Färbungsmethoden die Differenzierung zwischen Parasiten und Gewebszellen festgestellt zu haben.

Aber Nocht[11]) wies nach, daß auch bei einkernigen Leukozyten nach der Romanowsky'schen Färbemethode, deren sich Feinberg hauptsächlich bediente, der Kern sich rot färbt.

Wenn wir uns vergegenwärtigen, wie verschiedenartig färbbare

[1]) Vgl. S. 593, 655, 663. [2]) Vgl. S. 409ff.
[3]) l. c. S. 590. Vgl. auch S. 655.
[4]) l. c. S. 373. [5]) Vgl. S. 655. [6]) Vgl. S. 593.
[7]) Biol. Abteil. des Ärztlichen Vereins zu Hamburg, 11. Febr. 1902.
[8]) Vgl. S. 603, 632, 634, 640, 655 usw.
[9]) Deutsche Medizinal-Zeitung, 1890, Nr. 93.
[10]) Vgl. S. 655. [11]) Vgl. Anm. 7.

Substanzen die Zelle und der Zellkern enthalten[1]), dann werden wir uns auch nicht wundern dürfen, daß Autoren, die diese Verhältnisse nicht genau studiert haben, leicht diese Zellsubstanzen als fremdartige angesehen haben.

Fast jeder Autor benutzte bei seinen Untersuchungen eine eigene Färbemethode, die angeblich die Parasiten von den Zellbestandteilen differenzieren sollte.

Ja, Ohlmacher[2]) u. a. behaupteten sogar, daß ein großer Teil der als Parasiten angesprochenen Gebilde direkt Artefakte wären, hervorgegangen aus Farbniederschlägen. Durch einen Reagenzversuch glaubte Ohlmacher diesen Beweis erbracht zu haben: denn Chromsäure, Jod und Pikrinsäure besitzen die Eigenschaft, Safranin als mikroskopisch feine, aus zarten Nadeln bestehende Niederschläge auszufällen.

Um diesen Verwechslungen vorzubeugen, schlug man deshalb vor, die Präparate ungefärbt daraufhin zu untersuchen, ob sie Parasiten enthalten[3]). Aber nur wenige Autoren, wie z. B. Sanfelice[4]), gebrauchten diese Vorsicht: denn in ungefärbten Präparaten fand man keine parasitenähnlichen Gebilde. Daß man bei den Färbemethoden mit großer Vorsicht die gefärbten Gebilde beurteilen muß, ersieht man z. B. auch aus der Art, wie sich schleimig entartete Zellen färben[5]).

Wie wir bereits wiederholt erwähnt haben, fanden sich Zelleinschlüsse, die man für Parasiten hielt, sowohl im Zelleib, als auch im Zellkern.

Steinhaus[6]) unterschied nun drei Gruppen von Einschlüssen:

1. Homogene Körperchen; 2. Einschlüsse mit einem hellen Fleck, in dem ein stark gefärbtes Körnchen eingeschlossen ist, zentral oder exzentrisch gelegen; 3. homogene Einschlüsse mit sichelförmigen oder unregelmäßig geformten Chromatinkörperchen.

Die zweite Gruppe hat, nach Steinhaus, eine große Ähnlichkeit mit Kokzidien, bei den anderen kann es sich um eine Einwanderung von Leukozyten, um Degenerationsprodukte, oder um wirkliche Parasiten handeln.

Wir haben nun schon früher die charakteristischen Eigenschaften der Kokzidien geschildert[7]), auch auf die Unterscheidung von den sog. „Corps ronds" aufmerksam gemacht[8]).

Wie Nöggerath[9]) hervorhebt, leben die Kokzidien, teils in Zellen, teils frei. Der Kern der infizierten Zelle ist erhalten. Die Kokzidien haben einen scharf hervortretenden, zentralen Kern mit blassem Kernplasma, was die Zelleinschlüsse nicht haben.

Charakteristisch ist ja auch für die Kokzidien das Stadium der Einkapselung. Die peripheren Kügelchen rücken immer näher aneinander und fließen zu einem membranartigen Gebilde zusammen. Das Kokzidium wird oval und hat in diesem Stadium eine Affinität für rote Anilinfarben. Die Kapsel färbt sich nicht. Das Kokzidium hat eine napfförmige Form. Die Zelleinschlüsse in Krebsgeschwülsten sind verschwommener und haben nicht die scharfen und zierlichen Konturen der Kokzidien, weil es sich bei den Zelleinschlüssen, nach Nöggerath, um zerpulverte Kerne handelt.

[1]) Vgl. S. 411 ff., 632 usw.
[2]) The Journ. of the Americ. med. Association, 1893, Nr. 5.
[3]) Vgl. Jürgens: Deutsche Medizinal-Zeitung, 1900, S. 709.
[4]) Vgl. S. 667. [5]) Vgl. S. 453.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 126, 1891, S. 533.
[7]) Vgl. S. 604 ff. [8]) Vgl. S. 608. [9]) l. c. S. 433.

Im sporenbildenden Stadium färbt sich die Kapsel des Kokzidiums mit Ehrlich's Hämatoxylin stahlblau. Die Sporen selbst haben das Aussehen von hellen, weißen, sphärischen Körperchen.

In einem anderen Stadium stoßen sich die Sporen ab, das Tier atrophiert in der Kapsel, und es bleibt nur die leere Kapsel übrig.

Von allen diesen Vorgängen ist bei den Zelleinschlüssen in Krebsgeschwülsten nichts zu beobachten.

Wer die Morphologie und die Biologie der Kokzidien kennt, wird diese nicht so leicht mit anderen Gebilden verwechseln.

Dazu kommt, daß diese Parasiten eine konstante Form und eine konstante Zahl von Sporen haben, daß ihre Membran aus Chitin besteht und gegen Reagentien, selbst gegen Essigsäure, außerordentlich widerstandsfähig ist[1]).

Von allen diesen Eigenschaften ist bei den Zelleinschlüssen nichts zu bemerken.

Bei den anderen als Parasiten beschriebenen Gebilden ist die Unterscheidung von Gewebszellen und ihren Zerfallsprodukten schon schwieriger. Findet sich doch in Geweben und in Zellen eine große Zahl von Gebilden, die nicht körperfremd sind, und leicht Parasiten vortäuschen können. Wir erinnern nur an die Leuzinkugeln, an die Bizzozero'schen Körperchen, an die Guttmann'schen kleinen, sphärischen, glänzenden Körperchen mit Eigenbewegung usw.

Wie wir wiederholt erwähnt haben, behauptete man, daß die als Parasiten, besonders als Sporozoen, beschriebenen Gebilde mit degenerierten Zellen verwechselt worden wären.

Mit dem Degenerationsprozeß der Krebszelle haben wir uns wiederholt und eingehend beschäftigt[2]).

Wir haben bereits bei der Besprechung der einzelnen parasitären Theorien die Einwände der Autoren gegen die parasitäre Natur der Zelleinschlüsse angeführt.

Es handle sich, nach Ansicht dieser Forscher, um ein Degenerationsprodukt der Zelle. Veranlassung zu einer derartigen Verwechslung gibt, nach Fabre-Domergue[3]), der Umstand, daß bei der hyalinen oder Kolloiddegeneration der Krebszelle einzelne Zellen nur eine teilweise Degeneration erleiden[4]), während andere vollständig die Form der Epithelzellen behalten.

Wenn die Zelle sich eingekapselt hat — ein Vorgang, den Fabre-Domergue auch für die Epithelzelle in Anspruch nimmt (vgl. S. 703) — dann zieht sich das Protoplasma nicht gleichmäßig zusammen; durch Adhäsionen mit der Kapsel erhält das Protoplasma vielmehr ein fadenresp. strahlenförmiges Aussehen, so daß das Ganze einen amöbenartigen Eindruck macht.

Pianese[5]) glaubte auch, daß durch die Metamorphose des Zellsekrets Parasiten in der Zelle vorgetäuscht werden. Die Krebszelle sezerniert, nach Pianese, wie alle übrigen Epithelien[6]), aber in abnormer Weise, auch das Sekretionsprodukt reagiert anders als das normale.

Die seltsamsten Formen entstehen, nach Pianese, durch die Metamorphose des Zellsekrets und durch eine teilweise Degeneration des Zell-

[1]) Vgl. auch Malassez: Arch. de Méd. expér., 1891, T. III, p. 1—32.
[2]) Vgl. S. 185, 240, 294, 447, 453, 652 usw.
[3]) l. c. S. 373. [4]) Vgl. auch S. 457. [5]) l. c. S. 455.
[6]) Vgl. auch S. 451 ff.

protoplasmas, so daß man manche Figuren als Insektenlarven ansehen könnte.

Auch die Degenerationsprodukte des Kerns haben oft Veranlassung zu Verwechslungen mit Parasiten gegeben.

Wenn wir uns die mannigfachen Metamorphosen des Zellkerns — die Alterserscheinungen und Degenerationsvorgänge — und die verschiedenartige Affinität zu Farbstoffaufnahmen in diesem Zustande ins Gedächtnis zurückrufen[1]), dann wird man leicht begreifen, daß Verwechslungen mit körperfremden Gebilden vorkommen können.

So kann, nach Fabre-Domergue[2]), das Absterben des Kerns die verschiedenartigsten, Parasiten vortäuschenden Formen annehmen. Der Kern zerfällt in viele runde Körperchen, verliert allmählich seine Färbbarkeit und bildet schließlich einen Haufen von hellen Kügelchen. Jedes Fragment kann sich mit einer Kapsel umgeben, eine kolloide Degeneration eingehen, der Sitz einer Hyperchromatie werden und so färbbare Kügelchen vortäuschen. Auch Verklumpungen des Kernchromatins (vgl. S. 417ff., 434) geben zu vielen Irrtümern Veranlassung.

Es kann nun auch vorkommen, daß eine Zelle zwei Kerne enthält, von denen der eine abstirbt und zu Verwechslungen mit Parasiten Veranlassung gibt, während der zweite Kern erhalten bleibt.

Auch bei der Kernteilung — der Karyokinese[3]) — können Gebilde entstehen, die Parasiten vortäuschen können. Dieser Prozeß ist wiederholt von den Gegnern der parasitären Theorie als Einwand erhoben worden.

Bosc[4]) glaubte diesen Einspruch dadurch zu entkräften, daß er behauptete, neben dem in Teilung begriffenen Kern noch seine Parasiten beobachtet zu haben.

Aber auch in diesem Falle kann es sich ja um Zellen mit zwei Kernen gehandelt haben. Es kann, nach Claessen[5]), z. B. der Fall eintreten, daß bei einer zweikernigen Zelle der eine Kern ruht, während der andere in die Mitose (Knäuelbildung) eintritt, wobei vor Eintritt der Teilung die Chromosomen degenerieren und zu einem Klumpen zusammenfließen.

Nach Morpurgo[6]) zeigen die verschieden färbbaren Körperchen in den Krebszellen ebenfalls ziemlich konstante Beziehungen zu den Kernteilungsfiguren der verschiedenen Phasen der Mitose. Sie entsprechen nicht den Zentrosomen, sondern bestehen aus freier, chromatophiler Substanz, welche an die Pole angezogen worden ist.

Dies wird dadurch bewiesen, daß die Darstellung dieser Körperchen leichter gelingt, wenn sie erst 48 Stunden post mortem fixiert werden, als bei frischem Material, da bei verzögerter Fixierung eine Anschwellung der chromatophilen Substanz eintritt.

V. Müller[7]) und Cornil[8]) glaubten ebenfalls, daß die Zelleinschlüsse zu der Karyokinese in inniger Beziehung stehen. Nach Cornil sind die als Parasiten beschriebenen Gebilde nichts weiter als Modifikationen von Kernen, welche aus den Bewegungen des Nukleins und Paranukleins (vgl. S. 417) entstehen, infolge ihrer starken Vermehrung und ihrer verschiedenartigen Degeneration.

Auch die Polkörperchen oder Zentrosomen (vgl. S. 419 u. 466)

[1]) Vgl. S. 417ff. [2]) l. c. S. 373. [3]) Vgl. S. 413ff. [4]) Vgl. S. 647.
[5]) Ziegler's Beiträge, 1893, Bd. 14, S. 1.
[6]) Vgl. 11. internationaler med. Kongr. Rom 1894.
[7]) Virchow's Archiv, Bd. 130, Heft 3.
[8]) 11. internat. med. Kongreß, 1894. Vgl. auch Journ. de l'Anatomie, T. XXVII, p. 97. Vgl. auch S. 467.

können leicht mit Parasiten verwechselt werden. Diese Gebilde nehmen während der Karyokinese verschiedene Lagen ein und färben sich, nach Galeotti[1]), wie die Zellen niederer Tiere!

Wir haben an den angeführten, früheren Stellen auch schon auf die Unregelmäßigkeiten der Teilungsspindel und der Zentrosomen in den Tumoren hingewiesen.

In neuerer Zeit hat nun besonders C. U. A. Kappers[2]) auch noch auf die Reizempfindlichkeit der Zentrosomen gegenüber chemischen Reizen (Chinin, Chloral usw.), besonders aber gegenüber dem Teer und seinen Bestandteilen aufmerksam gemacht, Beobachtungen, die vielleicht für die Genese des Teerkarzinoms von Bedeutung sein könnten (vgl. Bd. II, S. 145ff.).

Nach Kappers können nun solche Unregelmäßigkeiten der Teilungsspindel und der Zentrosomen auch künstlich in Larven niederer Organismen (z. B. bei Echinodermoneiern) durch äußere, chemische Reize hervorgerufen werden.

Es gibt also, nach Kappers, äußere Reize, sowohl chemischer, als auch physikalischer Natur, welche einen Einfluß auf die Lage und auf die Aktion der Zentrosomen ausüben können.

Nöggerath[3]) glaubte aus dem verschiedenen tinktoriellen Verhalten der Zelleinschlüsse gegenüber Alaunkarmin-Pikrinsäure einerseits, und Anilinfarben andererseits, den Schluß ziehen zu müssen, daß die als Parasiten beschriebenen Gebilde Derivate von Zellkernen wären.

Ebenso waren Ribbert[4]), Claessen[5]) und viele andere Autoren dieser Ansicht.

Nun aber haben mehrere Forscher in der Krebszelle Parasiten beschrieben, wobei der Zellkern erhalten und nur zur Seite und platt gedrückt gewesen wäre[6]).

Aber auch bei dem Verhornungsprozeß, den die einkernige Zelle erleidet, kann, wie schon Hansemann[7]) hervorgehoben hat, durch Verhornung des Zellprotoplasmas die Zelle vergrößert und der Zellkern an die Wand gedrückt werden.

P. Ernst[8]) z. B. fand in einer verhornten Krebsgeschwulst der Speiseröhre in den Zellen parasitenähnliche Einschlüsse, die als leicht krümlige und etwas bräunliche Klümpchen neben dem Kern in der großen, blasig aufgetriebenen Zelle lagen. Eine Anzahl dieser Zelleinschlüsse färbte sich nach der Gram'schen Methode. Ernst nahm deshalb an, daß gelegentlich auch Verhornungsprozesse Parasiten vortäuschen können.

Bisher handelte es sich um Vorgänge, die der Zelle als solcher eigen sind, also um Zellbestandteile normaler oder veränderter Art, die zu Verwechslungen mit Parasiten Veranlassung geben können.

Es können aber auch andere Gebilde — aber nicht körperfremder Art — in derartig nahe Beziehungen zu der Krebszelle treten, daß man leicht den Eindruck gewinnt, als ob körperfremde Organismen in die Zelle eingedrungen wären.

Es handelt sich um die Beziehungen der weißen und roten Blutkörperchen zu der Krebszelle.

Die weißen Blutkörperchen haben von jeher eine große Rolle in der Krebspathologie gespielt. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die Erörterungen in früheren Abschnitten[9]). Wurden doch früher die

[1]) 11. internat. med. Kongr., 1894.
[2]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 20/1923, S. 211.
[3]) l. c. S. 433.
[4]) Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 1.
[5]) Ziegler's Beiträge, 1893, Bd. 14, S. 1.
[6]) Vgl. z. B. bei den von Sawtschenko beschriebenen Parasiten S. 636.
[7]) Vgl. S. 457.
[8]) Ziegler's Beiträge, 1897, p. 438.
[9]) Vgl. S. 246, 252, 434 usw.

Leukozyten für die Entstehung der Krebsgeschwülste verantwortlich gemacht und die Krebszellen für Leukozyten gehalten.

Wir haben dann gesehen, welche Rolle den Leukozyten bei der sog. kleinzelligen Infiltration zugeschrieben wurde (vgl. S. 232f., 246, 505 usw.).

Man fand Leukozyten in Krebszellen und glaubte, daß sie zur Ernährung der Krebszelle dienen. Auch die Anhänger der parasitären Theorie leugnen durchaus nicht das Vorkommen von Leukozyten in Krebszellen, nur sind sie der Ansicht, daß die Leukozyten in die Epithelzelle eindringen, um die Parasiten zu fressen (vgl. S. 435 u. 638). Wir haben auch schon auf den Unterschied hingewiesen zwischen einem in die Epithelzelle eingedrungenen Leukozyten und einem Parasiten (vgl. S. 675.)

Viele Autoren, besonders Claessen[1]) und Cornil[2]), behaupteten nun, daß es sich bei den als Parasiten beschriebenen Gebilden um Leukozyten resp. um deren Derivate handle (vgl. auch S. 587).

Bei einiger Aufmerksamkeit gelingt es wohl, einen Leukozyten von einem Parasiten zu unterscheiden, und es unterliegt gar keinem Zweifel, daß Leukozyten in Krebszellen oft für Parasiten angesehen worden sind (vgl. auch S. 677).

Auch die roten Blutkörperchen, die oft in Krebszellen anzutreffen sind, wurden, wie wir gesehen haben (vgl. S. 625), als Parasiten angesprochen.

Daß es sich um rote Blutkörperchen handle, behaupteten z. B. Hláva und Obrzut[3]), und Olt[4]) will hierfür durch die Eisenreaktion direkt den Beweis erbracht haben.

Aber, selbst angenommen, daß man echte Parasiten als Zelleinschlüsse findet, so ist mit diesem Befunde doch in keiner Weise zugleich der Beweis erbracht, daß diese Parasiten auch die Ursache der Geschwulstbildung sind.

Wie nämlich Meser[5]) nachgewiesen hat, gelingt es z. B. Lykopodiensporen als Zelleinschlüsse in Krebszellen experimentell zu erzeugen, wenn man in die Haut eines ulzerierten Krebstumors Lykopodium einreibt. Es können also auf diese Weise alle möglichen Elemente von außen in den Tumor gelangen — also auch Sporozoen, Blastomyzeten usw. — und als Zelleinschlüsse erscheinen, ohne daß diese Organismen mit der Entstehung der Geschwulst irgend etwas zu tun haben.

Zelleinschlüsse sind in Krebszellen, wie wir gesehen haben, schon seit Beginn der mikroskopischen Untersuchung der Krebsgeschwülste von den Forschern beobachtet worden.

Am auffälligsten jedoch war der Befund von Vakuolen in den Krebszellen.

Schon Virchow[6]) hat diese Vakuolenbildung zu erklären versucht, indem er annahm, daß diese Bildungen, die er als „Physaliden" bezeichnete, in Form einer hellen Blase von dem alten Zellkern ausgehen. Der körnige Zellinhalt wird zur Seite gedrängt.

Auch Sattler[7]) beobachtete in den Zellen des Zylindroms der-

[1]) Ziegler's Beiträge, 1893, Bd. 14, S. 1.
[2]) Journ. de l'Anatomie, 1891.
[3]) Mitteilungen der czechischen Franz-Josef-Akademie d. Wissensch. Prag 1893.
[4]) Deutsche Tierärztliche Wochenschr., 1900, Nr. 22.
[5]) Virchow's Archiv, Bd. 163, S. 111.
[6]) Vgl. S. 267. Vgl. auch Virchow's Archiv, Bd. 111, S. 197.
[7]) Vgl. S. 269.

artige Vakuoleneinschlüsse, die den Kern beiseite drängen und der Zelle die Form eines Siegelringes geben.

Virchow[1]) definierte späterhin diese Physaliden als Räume, welche durch eine von dem Parenchym der Zelle selbst differente Wandsubstanz (Membran) abgeschlossen sind.

Sie stellen also eine Art Körperchen vor und verdanken ihre Entstehung nicht Flüssigkeiten, die von außen in die Zelle gelangt sind.

Man war nun lange im Zweifel, durch welche Prozesse diese Vakuolen in der Zelle hervorgerufen werden.

A. v. Kosinsky[2]) hielt die Vakuolen für ein Degenerationsprodukt der Zelle.

Pfitzner[3]) hingegen behauptete, daß bei der chemischen Degeneration des Kerns eine Vakuolenbildung auftritt, indem das Chromatin schwindet, und ein Teil des Kerns sich in ein helles Bläschen umwandelt.

Cornil[4]) brachte die Vakuolenbildung in Beziehungen zur Karyokinese. Bei diesem Prozeß kann sich noch während der bestehenden Verbindung mit dem Mutterkern um das abgeschnürte Kernstück eine fädige Protoplasmamasse ansammeln, die so hell erscheint, daß die Kerne in Vakuolen zu liegen scheinen.

Dann glaubte man, im Banne der parasitären Theorien, diese Vakuolen als Parasiten auffassen zu müssen, die von außen in die Zelle eingedrungen wären.

L. Pfeiffer[5]) hielt Virchow's Physaliden für identisch mit den von Malassez, Albarran und Fortes beschriebenen parasitären Gebilden. Diese Vakuolen sind keine Zellerzeugnisse, sondern entstehen, nach Pfeiffer, durch eine Zellinfektion, die an den Typus der Synchytrien erinnert. Virchow hätte deshalb den wahren Charakter dieser Gebilde nicht erkannt, weil er die Präparate ungefärbt untersucht hätte.

Wir haben nun allerdings gesehen, daß auch echte Parasiten (Protozoen) Vakuolen haben, wir erinnern nur an die Nahrungs- und kontraktilen Vakuolen (vgl. S. 590) und an die pulsierenden Vakuolen (vgl. S. 681)!

Sawtschenko[6]), Feinberg[7]) und andere Anhänger der parasitären Theorie erklärten diese Vakuolen direkt für parasitäre Gebilde. Korotneff[8]) glaubte die Vakuolen, in denen die Parasiten liegen, als ein Produkt der letzteren ansehen zu müssen, während Ruffer und Plimmer[9]) die Vakuolen als ein Produkt der Zellen betrachteten, die sich durch einen Wall (die Vakuolen haben stets eine Membran!) gegen den eingedrungenen Parasiten zu schützen suchen.

Andere Anhänger der parasitären Theorie glaubten die Entstehung der Vakuolen in der Zelle darauf zurückführen zu müssen, daß der Parasit aus der Zelle ausgefallen wäre, und daß ein Loch an der Stelle seines Sitzes entstanden wäre.

Wir haben aber auch darauf hingewiesen, daß gegen die parasitäre Auffassung der Vakuolen lebhafte Opposition erhoben wurde von Heukelom[10]), Kürsteiner[11]) und besonders von Spirlas[12]), der diese Vakuolen als Verdauungsvakuolen (verdaute Leukozyten!) bezeichnete.

[1]) Berliner klin. Wochenschr., 1891, Nr. 50.
[2]) Zentralbl. f. pathol. Anatomie, 1892, Bd. III, S. 145.
[3]) Vgl. S. 459. [4]) Vgl. S. 467. [5]) l. c. S. 684.
[6]) Vgl. S. 634. [7]) Vgl. S. 652. [8]) Vgl. S. 641. [9]) Vgl. S. 638.
[10]) Vgl. S. 625. [11]) Vgl. S. 625ff. [12]) Vgl. S. 677.

Nach Ribbert[1]) stellen die Vakuolenbildungen insofern nichts Besonderes dar, als wir um die verschiedensten in das Protoplasma eingelagerten Körper solche Räume sich bilden sehen, und zwar offenbar als Produkte des Zellprotoplasmas. Sie entstehen besonders gern in Riesenzellen, und zwar um Bestandteile verschiedener Fremdkörper, um eingedrungene Leukozyten und auch um parasitäre Dinge, z. B. um Schimmelpilzsporen.

Sehr eingehend beschäftigte sich dann Hansemann[2]) mit der Entstehung dieser Vakuolen in den Krebszellen.

Dieser Forscher hält die Vakuolenbildung für das Produkt eines hyalinen Prozesses in der Zelle. Es sammeln sich hyaline Tropfen in der Zelle neben dem Kern. Bei Vermehrung dieser Tropfen wird der Kern an die Wand gedrückt. Der Wassergehalt dieser Tropfen ist verschieden. Es können hydropische Bläschen in der Zelle entstehen. die die Virchow'schen Physaliden repräsentieren. Auch in diesen findet man nach Härtung und Färbung kleine, mit Eosin oder anderen Farbstoffen färbbare Körper, deren Größe von der Masse an fester Substanz abhängt.

Auf diese Weise entstehen die als parasitär angesprochenen Gebilde, wie z. B. die Leyden'schen „Vogelaugen"[3]) usw.

Noch ein zweiter Vorgang in der Krebszelle, der seit langer Zeit schon den Krebsforschern bekannt war, hat Veranlassung zu Verwechslungen mit parasitären Gebilden gegeben.

Die Einschachtelung und die endogene Zellbildung bei den Krebsgeschwülsten ist schon den ersten Forschern, die sich des Mikroskops zur Untersuchung der Krebsgeschwülste bedienten, aufgefallen.

Schon Johannes Müller[4]) hat die Einschachtelung von Zellen als einen der Krebsgeschwulst eigenartigen Vorgang beschrieben.

Dann hatte Virchow[5]) bereits in seinen ersten Arbeiten auf den Vorgang der endogenen Zellbildung in Krebsgeschwülsten aufmerksam gemacht und auch späterhin[6]) an dieser Ansicht in bezug auf die intrazellulären Einschlüsse in den Krebszellen festgehalten. Beide Prozesse wurden für die intrazellulären Einschlüsse verantwortlich gemacht.

Auch die vorhin erwähnten Vakuolenbildungen in der Krebszelle glaubte Steudener[7]) z. B. auf eine Einschachtelung von Epithelien zurückführen zu müssen. Eine Epithelzelle kann sich in eine andere hineinsenken und von ihr mehr oder weniger umschlossen werden.

Von Hansemann[8]) wurde die Ineinanderschachtelung von Krebszellen, besonders bei Kankroiden, beobachtet.

Wir haben dann gesehen, daß eine große Zahl von Forschern im Laufe der Zeit diesen Zelleinschlüssen ihre ganz besondere Aufmerksamkeit widmete[9]). Meistenteils wurden jedoch diese Einschlüsse auf eine endogene Zellbildung zurückgeführt, wenn auch hin und wieder schon vor der Zeit der parasitären Theorien einzelne Forscher, wie z. B. Langhans, die Möglichkeit, daß es sich um parasitäre Gebilde handeln könne, nicht ausschlossen.

[1]) Deutsche med. Wochenschr., 1894. S. 340.
[2]) l. c. S. 443. Vgl. auch S. 457 und: Berliner klin. Wochenschr., 1894, Nr. 1.
[3]) Vgl. S. 682. [4]) Vgl. S. 131.
[5]) Vgl. S. 147. Vgl. auch Virchow's Archiv, Bd. III, S. 197.
[6]) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 127.
[7]) Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. XIV, Nr. 15. Vgl. auch S. 240.
[8]) Vgl. S. 446. [9]) Vgl. S. 622.

Auch Pathologische Anatomen, wie z. B. Hansemann[1]), gaben wohl die Möglichkeit zu, daß die Einschlüsse parasitären Ursprungs sein könnten; aber über diese Wahrscheinlichkeit gingen sie nie hinaus.

Dann kam die Periode, in der man alle diese Einschlüsse als Parasiten deutete.

Schon Steinhaus[2]) konnte bei den Pfeiffer'schen Parasiten den Nachweis erbringen, daß es sich um eingeschachtelte, zum Teil in Degeneration befindliche Zellen handle.

Kiener[3]), Cornil[4]), Délepine[5]), Galloway[6]) u. a. führten die beobachteten Zelleinschlüsse gleichfalls auf die endogene Zellbildung zurück. Eine aus einem Kern degenerierte, endogene Zelle kann bei polynukleären Zellen sehr leicht Parasiten vortäuschen.

Genauere Untersuchungen über das Verhältnis der endogenen Zellbildung zu den Zelleinschlüssen bei Krebsgeschwülsten stellte dann Keser[7]) an.

Dieser Forscher kam auf Grund seiner sorgfältigen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die für Parasiten angesehenen Gebilde in den Krebszellen das Produkt typischer Entartung epithelialer Zellen darstellen. Er hat weder Sporen, noch irgendwelche parasitenähnliche Gebilde gefunden. Der Kern bei der regressiven Evolution in der eingeschlossenen Zelle ist mit dem der einschließenden identisch.

Keser leugnet nicht die Ähnlichkeit dieser Gebilde mit Parasiten, z. B. mit einer Kokzidie.

Aber dieselben Gebilde fand Keser auch in der balanopräputialen Furche des Fötus!

Die von Ruffer beschriebenen Parasiten sah Vitalis Müller[8]) als das Resultat der endogenen Zellbildung an, und Borrel[9]) führte die Parasiten von Sjöbring und Soudakewitsch gleichfalls auf diesen Vorgang zurück.

Borrel hat auch auf das Charakteristische der endogenen Zellbildung hingewiesen (vgl. S. 633).

Der Kern teilt sich auf mannigfache Art, das Protoplasma nicht. Es entwickeln sich aus diesen Teilprodukten selbständige Zellen, die wuchern und degenerieren.

Das Protoplasma wandelt sich glasig um, der Kern wird amorph und dunkel gefärbt. Durch diesen Umstand ist eine Verwechslung mit Parasiten leicht möglich.

Borrel[10]) selbst hat Gebilde gefunden, die den Parasiten von Soudakewitsch außerordentlich ähnlich sehen, von der Größe eines roten Blutkörperchens, und oft in großer Zahl (bis 15!) im Protoplasma liegend. Diese „Borrel'schen Körperchen" fanden sich hauptsächlich in Krebsgeschwülsten, die vom Rete Malpighi ausgingen. Trotzdem hielt Borrel diese Gebilde für ein „élément cellulaire dégéneré".

---

[1]) Berliner klin. Wochenschr., 1894, Nr. 1.
[2]) Vgl. S. 588.
[3]) X. internat. med. Kongr., 1890.
[4]) Journ. de l'Anatomie, 1891.
[5]) Brit. med. Journ., 1892, vol. II, p. 674.
[6]) ibidem, 4. Febr. 1893.
[7]) Contribution à l'étude de l'épithéliome pavimenteux (Travail de l'Institut pathol. de Genève). Paris 1894. Umfangreiche Arbeit mit Bibliographie und Tafeln.
[8]) Vgl. S. 639. [9]) Vgl. S. 633.
[10]) Arch. de Méd. expér., 1890, vol. II und: Évolution cellulaire et parasitaire dans l'épithéliome. Montpellier 1892.

Bis in die jüngste Zeit hinein blieb jedoch Borrel[1]) ein Anhänger der parasitären Ätiologie des Krebses. Er hielt an seiner Hypothese, daß die trophischen Zellen (Phagozyten und Retikuloendothel) durch ein Krebsvirus infiziert werden, fest.

Um dieses Virus zu finden, hat er in jüngster Zeit eine besondere Kulturmethode ausgearbeitet, mit der es ihm gelang, eine unendlich zarte, reine und trockene Schicht von Geschwulstzellen auf das Glas kriechen zu lassen. Diese Schicht ließ sich mit allen zytologischen und bakteriologischen Methoden bearbeiten, auch beizen, worauf Borrel großen Wert legt.

Weitere Untersuchungen stellt Borrel in Aussicht.

Auch Fabre-Domergue[2]) ist der Ansicht, daß die endogene Zellbildung bei den intrazellulären Einschlüssen eine große Rolle spiele.

Solange die Tochterzelle ihre Eigenschaft als Epithelzelle behält, ist sie, nach Fabre-Domergue, für die Anhänger der Parasiten eine Zelle, sobald sie abstirbt und degeneriert, wird sie zum Parasit!

Fassen wir nun das Ergebnis unserer Erörterungen zusammen, so kommen wir zu der Überzeugung, daß kein einziger Forscher den stringenten Beweis dafür erbracht hat, daß es sich bei den Zelleinschlüssen um echte Parasiten handle.

„Unsere Kenntnisse von den parasitären Protozoen", sagt Doflein[3]), „sind noch zu lückenhaft, um Vergleiche anstellen zu können.

Die ungeheure Literatur liegt fruchtlos da; denn der Zoologe kann auf Grund der heutigen Kenntnisse keinen einzigen der vermeintlichen Karzinomparasiten als Protozoen anerkennen. Alles, was bisher abgebildet worden ist, erinnert mehr an Kunstprodukte der histologischen Technik, als an Protozoen."

Das ist ein niederschmetterndes Urteil eines hervorragenden Zoologen!

Welche Forderungen muß man nun stellen, wenn man einen Parasiten für die Ursache der Krebsbildung verantwortlich machen will? Wir haben im Laufe dieser Abhandlung schon wiederholt darauf hingewiesen, welche Bedingungen zu erfüllen sind, wenn man die parasitäre Theorie des Krebses aufrecht erhalten will.

Lubarsch[4]) faßt diese Anforderungen in folgende Sätze zusammen:

1. Die Parasiten müssen wohlcharakterisiert und in allen Krebsen nachweisbar sein.
2. Sie dürfen nicht in normalen Geweben vorkommen.
3. Es muß ein klarer Entwicklungszyklus demonstrierbar sein.
4. Sie müssen vor allem in ganz jungen, nicht zerfallenen Karzinomen, und hier in jeder Zelle auffindbar sein.
5. Es muß ferner der Experimentalbeweis geliefert werden, daß durch die Einführung von Krebszellen in einen anderen (gleichartigen) Tierorganismus die Zellen des Impftieres zur krebsigen Wucherung angeregt werden, und daß nicht nur die überpflanzten Krebszellen weiter wachsen.

Diese Forderungen sind unbedingt nötig, erfüllt sind sie bisher aber von keinem Forscher!

Wir müssen aber dann noch weiter prüfen, wie die parasitäre Theorie mit den Ergebnissen der Zellularpathologie und der Em-

[1]) Ann. de l'Inst. Pasteur, vol. 42/1928, p. 333.
[2]) l. c. S. 373. [3]) l. c. S. 590.
[4]) Enzyklopäd. Jahrb., 1904, S. 334.

bryonaltheorien in Einklang zu bringen ist. In keiner Weise ist die parasitäre Theorie imstande, das schrankenlose Wachstum des Krebses zu erklären!

Wie wir gesehen haben, hat Ribbert[1]) die Ansicht verfochten, daß das Karzinom aus sich herauswachse.

Unvereinbar mit der parasitären Theorie, sagt Ribbert[2]), ist der Umstand, daß das Wachstum des Karzinoms ausschließlich durch eine Vermehrung der bereits das Karzinom zusammensetzenden Zellen stattfindet, selbst wenn gleichartige Epithelien an die Geschwulst anstoßen.

Die Art des Wachstums der Krebsgeschwulst ist mit der parasitären Theorie nicht in Einklang zu bringen. Weshalb beschränkt sich die Infektion der Parasiten, die doch in ungeheurer Zahl in den Organismus einzudringen Gelegenheit haben, auf einige wenige Zellen, die dann unbeschränkt weiter wuchern. Nirgends ist in der Pathologie ein derartiger Vorgang bekannt. Schließlich kommt doch auch einmal die Entwicklung der Parasiten zum Stillstand! Aber, etwas Derartiges kommt bei der Krebsgeschwulst nicht vor!

Auch Petersen's Plattenverfahren[3]) zum Nachweis der Art des Wachstums der Krebsgeschwulst spricht gegen die parasitäre Theorie des Krebses.

Wir haben auch schon darauf hingewiesen[4]), daß z. B. die Annahme, daß die Krebszelle selbst ein Parasit sei, mit der Zellularpathologie nicht zu vereinen ist. Sind die Krebsknoten nur eine Anhäufung von Parasiten, dann wäre ja die Krebszelle kein Abkömmling der Epithelzellen und die Krebsknoten wären keine epithelialen Geschwülste! Aber die Lehre von der epithelialen Natur der Krebsgeschwülste steht bisher noch unerschüttert da — folglich kann also die Krebszelle selbst nicht der gesuchte Parasit sein.

Wie ist nun ferner die parasitäre Theorie mit den Embryonaltheorien, die immer noch von hervorragenden Vertretern der Krebsforscher verteidigt werden, in Einklang zu bringen?

Die Anhänger der parasitären Theorie suchen nun teilweise die Embryonaltheorien im parasitären Sinne zu deuten.

L. Pfeiffer[5]) z. B. macht darauf aufmerksam, daß die Eier der kranken Schmetterlinge bei der Pebrinekrankheit[6]) häufig mit den sog. Cornalia'schen Körperchen (den Sporen von Myxosporidien) besetzt sind. Auf dem Wege der Vererbung werden also, nach Pfeiffer, die Prädilektionsstellen des Sitzes schon embryonal infiziert.

Adamkiewicz, ein eifriger Anhänger der parasitären Theorie, hat, wie wir gesehen haben[7]), aus verschiedenen Gründen die Cohnheim'sche Theorie als eine irrige bezeichnet, und Metschnikoff[8]) glaubte aus dem Umstande, daß man bei Invertebraten bisher noch keinen Epithelcancer beobachtet hätte, ein Gegengewicht gegen die Cohnheim'sche Theorie herleiten zu können.

Die Embryonaltheorien fanden bis in die neuere Zeit hinein An-

---

[1]) Vgl. S. 378, 386 usw.
[2]) Vgl. Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 47.
[3]) Vgl. S. 398. [4]) Vgl. S. 541, 581 usw. [5]) l. c. S. 684.
[6]) Vgl. S. 580 und 617. [7]) Vgl. S. 542.
[8]) Vgl. Brit. med. J., 1892, p. 1273; Revue génér. des Sciences, T. III, 1892, p. 629 und: Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 158.

hänger. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die Untersuchungen Kelling's[1]) und anderer Forscher.

Die parasitäre Theorie ist sogar sehr schwierig für das Verständnis vieler Tumorbildungen, die, nach Ansicht fast aller Forscher, auf embryonale Verhältnisse zurückzuführen sind, wie es z. B. bei den Karzinomen in Dermoidzysten, des Ovariums, bei den Speicheldrüsenkarzinomen, wo alle möglichen Gewebe durcheinander geworfen werden, bei den Adenomyomen usw.[2]) der Fall ist, wo nur die embryonalen Keime wuchern, während die übrigen Zellen, die der Parasit doch auch berührt haben muß, sich passiv verhalten.

Mit Recht wirft Lubarsch[3]) die Frage auf, ob der Parasit nur eine Affinität zu den embryonal versprengten Keimen besitzt, aber nicht zu den gewöhnlichen Zellen.

Aber dies ist, nach Lubarsch, unwahrscheinlich; denn die embryonalen Keime sind durch eine Kapsel vom Gewebe geschieden, und der Parasit müßte z. B. bei den vom Urnierengang ausgehenden Geschwülsten erst durch die Nieren dringen, ehe er die Kapsel durchbohren kann.

Auch die beobachteten, angeborenen Tumoren (vgl. S. 348) sprechen, nach Lubarsch, gegen die parasitäre Theorie.

Daß alle bisherigen Theorien — auch die parasitären — nicht imstande sind zu erklären, 1. Das Zusammentreten mehrerer Gewebe zu charakteristisch verschiedenen, mannigfaltigen Geschwulstbildungen, 2. die Entstehung der meisten gutartigen Tumoren, hat besonders Eugen Albrecht[4]) betont.

Aus einer vergleichenden Betrachtung einer Anzahl ausgereiftester Geschwulstbildungen des Körpers, sowie solcher, welche mit normalen Organbildungen hochgradige Ähnlichkeit zeigen, und aus dem Nachweis, daß auch bei Karzinomen, neben der Zellwucherung, stets noch das Bestreben zu organartigen Bildungen erkennbar ist, zieht Albrecht, wie es schon vor ihm Schleich[5]) u. a. getan haben, den Schluß, daß alle Geschwülste auf Grund ihres Aufbaues als organoide Fehlbildungen zu betrachten seien, und daß sie sich sowohl untereinander, als auch gegenüber anderen Fehlbildungen, nur nach der Art der zusammensetzenden Gewebsteile und nach der Art und den Produkten der Störung unterscheiden.

Einen anderen Einwand gegen die parasitäre Theorie erhob Baumgarten[6]). Man müßte doch den Parasiten auch in gutartigen Geschwülsten, aus denen oft Karzinome hervorgehen, finden; aber dies wäre bisher nie beobachtet worden.

Diesen Einwand suchten die Anhänger der parasitären Theorie dadurch zu entkräften, daß sie, wie es z. B. Behla tat (vgl. S. 685), gutartige und bösartige Formen von Krebsparasiten annahmen.

Auch die histologischen Untersuchungen von W. Merkens[7]), der

[1]) Vgl. S. 548. [2]) Vgl. auch S. 365.

[3]) Vgl. Verhandl. des Berliner Krebskomitees vom 21. März 1902 und: Enzyklopäd. Jahrb., 1904, S. 334.

[4]) Monatschr. f. Geburtsh. und Gynäkol., Bd. XX, Heft 1. Vgl. auch Verh. der deutschen Pathol. Gesellschaft in Breslau, 18.—21. Sept. 1904. Vgl. auch Karzinomliteratur (A. Sticker) 1905, Nr. 10.

[5]) Vgl. S. 438.

[6]) Vgl. Beneke's Übersicht in Schmidt's Jahrb., 1892.

[7]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 66, 1903, S. 101.

gesundes Drüsengewebe, sowie Adenome, Fibrome und Brustkrebse mikroskopisch genau untersuchte, und der zu dem Schluß kam, ähnlich wie Cohnheim[1]), daß jede Geschwulst in erster Entwicklungsperiode klinisch gutartig ist, sprechen gegen die parasitäre Natur der Krebsentstehung. Erst später macht sich dann ein deutlicher Unterschied zwischen dem Neubildungs- und dem Muttergewebe bemerkbar, und erst in sehr späten Perioden kann man auf Grund des erfolgenden Zerfalls und der Metastasenbildung bösartige Neubildungen von gutartigen unterscheiden.

Nach Merkens werden alle Bemühungen, die parasitäre Herkunft des Krebses zu beweisen, erfolglos sein, weil solch ein langsamer und allmählicher Übergang und Entwicklung bösartiger Neubildungen aus gutartigen gegen die Infektiosität des Krebses sprechen.

Wir haben schon vorhin bemerkt, daß die parasitäre Theorie mit dem schrankenlosen Wachstum der Krebsgeschwülste schwer in Einklang zu bringen ist. Hier stehen sich Zellularpathologie und parasitäre Theorie diametral gegenüber.

Man hat ja stets versucht, dieses charakteristische Wachstum zu erklären — man begnügte sich aber nur allgemein damit, diese Wucherungsfähigkeit der Krebszellen auf einen „Proliferationsreiz" zurückzuführen, von dem man aber nichts Genaueres wußte[2]). Der einzige Autor, der seinerzeit die Entstehung dieses Reizes zu ergründen versuchte, war Spude[3]).

Als dann die Anschauungen über die parasitäre Natur des Krebses immer mehr in den Vordergrund traten, da war ja eine Erklärung für diesen Proliferationsreiz naheliegend.

Aber auch durch den Reiz, den die Parasiten auf die Zellen ausüben, läßt sich dieses schrankenlose Wuchern nicht erklären.

Kahane[4]) versuchte nun dieses Problem — d. h. die Zellularpathologie mit der parasitären Hypothese in Einklang zu bringen — durch Aufstellung seiner biologischen Theorie zu lösen.

Wie wir schon erwähnt haben, fand Kahane in Krebsgeschwülsten Hefezellen und bewegliche Sporozoen[5]), deren Lebenserscheinungen die vitalen Phänomene an den Geschwulstzellen selbst überdauern.

Kahane machte seine Untersuchungen am überlebenden Gewebe, unter Benutzung von Reagentien, die es aber am Leben erhalten. Untersucht wurden die Geschwülste in Form von frischen Zupfpräparaten, ohne Härtung und Färbung!

Nach Kahane hätte der Irrtum der Krebsforscher darin bestanden, daß sie durchaus einen spezifischen Parasiten finden wollten. Das wäre aber nicht nötig, der Parasit kann und muß ubiquitär sein, da das Karzinom ja über die ganze Erde verbreitet ist.

Im Blute Krebskranker fand Kahane Degenerationserscheinungen der roten und weißen Blutkörperchen, ferner „parazytische Elemente", die mit den Sporozoen identisch zu sein schienen.

Die Tumorzellen verdauen, nach Kahane, viel rote und weiße Blutkörperchen (Zytophagie).

Die Geschwulstzellen haben, nach Kahane, zwei hervorragende

[1]) Vgl. S. 342. [2]) Vgl. S. 475. [3]) Vgl. S. 487.
[4]) Zentralbl. f. allg. Pathol., 1895, Bd. 6, p. 673.
[5]) Vgl. S. 670.

biologische Eigenschaften: 1. die Lymphotropie, 2. die regenerative Spannung.

Durch die erstere Eigenschaft, d. h. durch die Anziehung der Lymphe durch die Geschwulstzellen, wird der Tumor weich und bösartig. Es findet eine gesteigerte Ernährung und dadurch ein gesteigertes Wachstum der Zellen statt.

Die zweite Eigenschaft der Zellen — die schnelle Regenerationskraft — entwickelt sich besonders dort sehr lebhaft, wo ein Kampf ums Dasein stattfindet.

Schon ein geringer Reiz kann die Ursache einer Geschwulstbildung werden.

Eine Bedingung für die Entstehung der Karzinome wäre also, nach Kahane, durch pathologische Steigerung einer schon physiologisch vorhandenen, regenerativen Spannung gegeben, welche durch eine kleine Kontinuitätstrennung gleichsam ausgelöst wird.

Die Geschwulstzelle enthält, ebenso wie die Eizelle, ein latentes Produktionsvermögen.

„Das Karzinom, sagt Kahane, entsteht auf einem Boden, der an und für sich unter physiologischen Verhältnissen eine hohe, latente Reproduktionsenergie (regenerative Spannung) besitzt, unter dem Einfluß fortgesetzter, kleinster Reize, welche diese Reproduktionsenergie steigern, bis sie durch einen äußeren Anstoß (Trauma) ausgelöst wird.

Die unter dem Einfluß der ausgelösten Reproduktionskraft entstandenen Zellen besitzen die Eigenschaft der Lymphotropie (Lymphotaxis), d. h. die Fähigkeit, den Lymphstrom auf sich zu lenken, ihre Nahrung direkt aus demselben zu beziehen und unter diesen besonders günstigen Ernährungsverhältnissen die normale Zelle durch schrankenlose Reproduktionsenergie zu verdrängen und zu vernichten. Jedes maligne Neoplasma geht aus den typischen, normalen Zellen hervor, welche in maligne Zellen umgewandelt werden.

Die Sporozoen bilden vielleicht infolge ihrer biologischen Eigenschaften jenen Reiz, von dem die Lymphotropie des Neoplasmas ausgeht.“

Daß die Krebszelle in einem besseren Ernährungszustande sich befindet, daß sie eine große Wucherungsfähigkeit besitzt, war ja allgemein bekannt; das Neue in der Kahane'schen Theorie besteht nur darin, daß er eine spezifische Ätiologie nicht anerkennt. Reize mannigfacher Art — also auch solche von Parasiten — können die Zellen zur Wucherung anregen.

Die „parazytischen Elemente“ im Blute, die Kahane für Parasiten hielt, sind von keinem Forscher weiter gefunden worden. Pianese[1]) hielt diese Gebilde übrigens für Produkte der absterbenden, roten Blutkörperchen.

Es ist bisher nicht der Beweis erbracht worden, weder morphologisch noch biologisch, daß es sich bei der Krebskrankheit um eine parasitäre Erkrankung handelt.

Gewisse, für die Krebskrankheit charakteristische, pathologische Erscheinungen sind nun aber ebenfalls sehr schwer nach der parasitären Theorie zu erklären.

Die kleinzellige Infiltration in der Umgebung der Krebs-

[1]) l. c. S. 455.

geschwülste[1]) haben die Anhänger der parasitären Theorie für eine Dissemination von Parasitensporen erklärt. Auch die Entstehung der Gallerte beim Gallertkrebs wurde auf die Tätigkeit von Parasiten zurückgeführt[2]). Ein Beweis für diese Behauptungen hat jedoch nicht erbracht werden können[3]).

Die wichtige Frage aber, wie die Metastasenbildung bei der Krebskrankheit, ein Prozeß, der, wie wir gesehen haben, den Forschern von jeher große Schwierigkeit bereitet hatte[4]), im Sinne der parasitären Theorie zu deuten ist, stößt auf fast unüberwindliche Schwierigkeiten.

Wir haben wiederholt im Laufe dieser Abhandlung darauf hingewiesen, daß die Metastasen bei der Krebskrankheit von denen bei den Infektionskrankheiten wesentlich verschieden sind[5]).

Der Tuberkelbazillus z. B. verursacht eine Wucherung des Gewebes, welches er infiziert hat; in den Metastasen bei der Krebserkrankung jedoch wuchert die vom Primärherd verschleppte Zelle weiter.

Daß dies in der Tat der Fall ist, ist durch viele einwandfreie Untersuchungen festgestellt worden.

Die anatomische Struktur der Metastasen ist mit der des Primärherdes stets identisch![6])

Würden Parasiten durch den Blut- oder Lymphstrom vom Primärherd in entferntere Organe verschleppt werden, dann müßten die Zellen des betroffenen Organs krebsig degenerieren. Metastasen in der Leber bei einem primären Magenkrebs müßten dann ja echte Leberzellenkrebse sein, die Leberzellen müßten wuchern. Dies ist aber nie der Fall. Die Metastasen in der Leber haben denselben Bau wie die Primärgeschwulst des Magens, das Lebergewebe wird durch die wachsenden, verschleppten Zellen zurückgedrängt und komprimiert.

Bei sekundären Nabelkrebsen, von primären Magendarmkrebsen ausgehend, müßte man, wenn Parasiten im Spiele wären, Plattenepithelkarzinome finden, aber stets haben diese sekundären Krebse den Bau der Zylinderepithelkarzinome, wie es bei dem Primärherd der Fall ist[7]).

Diese Tatsachen würden also unter allen Umständen eine parasitäre Ätiologie des Krebses ausschließen.

Nun meinten aber die Anhänger der parasitären Theorie, welche die Tatsache, daß die vom Primärherde verschleppte Krebszelle weiter wuchere, nicht bestritten, daß diese verschleppten Zellen mit Parasiten des Primärherdes behaftet wären, welche die Zelle zur Wucherung weiter anregten, daß es sich also bei den Metastasen um eine Symbiose zwischen Zelle und Parasit handle[8]).

Will doch Schüller, einer der eifrigsten Verfechter der parasitären Ätiologie des Krebses[9]), direkt solche mit Parasiten beladenen Epithelzellen in den Lymphdrüsen seiner mit Karzinomkulturen infizierten Tiere beobachtet haben. Deshalb kommt Schüller zu der Überzeugung, daß

---

[1]) Vgl. S. 233, 246, 505, 584 usw.
[2]) Vgl. S. 185, 240, 294, 447, 586.
[3]) Vgl. S. 589.
[4]) Vgl. S. 248, 447, 489, 510, 586 usw.
[5]) Vgl. S. 511. [6]) Vgl. S. 510.
[7]) Vgl. Quénu und Longuet (Revue de Chir., Bd. 16, 1896, p. 97). Vgl. auch den Abschnitt: Metaplasie und Metastase, S. 510.
[8]) Vgl. S. 645. [9]) l. c. S. 690.

bei der Metastasenbildung stets die beiden Faktoren — Zelle und Parasit — eine Rolle spielen[1]).

Die Anatomen haben sich von jeher aus allen den angeführten Gründen gegen die parasitäre Ätiologie des Krebses ausgesprochen, nur Benda[2]) glaubte eine solche Symbiose des Parasiten mit der Zelle bei der Metastasenbildung nicht ausschließen zu dürfen.

Eine solche Symbiose zwischen Zelle und Parasit, ohne Schädigung der Zelle, ist aber kaum denkbar!

Wie wir gesehen haben, töten Bazillen und Protozoen (z. B. Kokzidien) die infizierte Zelle ab[3]).

Einer solchen Symbiose widerspricht auch die häufig gemachte Beobachtung von der vollen Vitalität und Funktion der verschleppten Zellen in den Metastasen. Wir haben schon an einer anderen Stelle eine Reihe derartiger Beobachtungen mitgeteilt[4]).

Noch eine andere klinische Beobachtung — nämlich das Auftreten von primären, multiplen Karzinomen bei demselben Individuum[5]) — spricht gegen die parasitäre Theorie des Krebses.

In neuerer Zeit hat Keding[6]) den Nachweis erbracht, daß auch bei generalisierter Karzinose, bei der also eine Überschwemmung des Blutes mit Parasiten angenommen werden müßte, überaus selten in mehreren Organen zugleich primäre Geschwülste vorkommen, und in den wenigen Fällen, in denen dies tatsächlich stattfindet, zeigt sich eine so vollkommene Übereinstimmung zwischen Primärtumoren und Metastasen, daß die Abhängigkeit der letzteren von verschleppten Zellen, und nicht etwa von übertragenen Parasiten, mit voller Klarheit hervorgeht. Die Beobachtung von mehreren multiplen, primären Tumoren verschiedener Art bei demselben Individuum, von denen jeder seine eigenartigen Metastasen hat, ist gar nicht so selten[7]). (Vgl. auch Bd. II, S. 406ff.)

Nicht unberechtigt ist daher E. Ziegler's[8]) Urteil, daß die Anhänger der parasitären Theorie der Geschwülste ersichtlich im Abnehmen begriffen sind, und es ist diese Erscheinung nicht nur durch den Mangel sicher nachgewiesener Geschwulstparasiten, sondern auch durch das ganze biologische Verhalten der Geschwülste gerechtfertigt, welches gegen die parasitäre Natur der wahren Geschwülste spricht.

---

[1]) Vgl. Wiener klin. Rundschau, 1905, Nr. 39.

[2]) Verhandl. des Berliner Krebskomitees, 9. Jan. 1902.

[3]) Vgl. S. 553, 579, 605, 608 usw.

[4]) Vgl. S. 447ff. Auch in jüngster Zeit berichtet Rudolf Hoffmann (Frankfurter Zeitschr. f. Pathol., Bd. 36/1928, S. 173) über einen Fall von primärem Leberkrebs mit zahlreichen Metastasen in der Achselhöhle, im rechten Vorhof des Herzens, an der Bifurkation der Trachea usw., wo er in den Metastasen histologisch und vor allem chemisch das Vorkommen von Gallenfarbstoff in den Tumorzellen nachweisen konnte. Die Bildung von Gallenfarbstoff hält Hoffmann, ebenso wie Lubarsch, im Gegensatz zu der Ansicht von Aschoff (Retikuloendothelien als Bildungsstätte!), für eine spezifische Tätigkeit der Leberzellen.

[5]) Vgl. S. 319ff.

[6]) Die Parasitentheorie der Geschwulstentstehung im Vergleiche zu den tatsächlichen Erfahrungen über multiple Tumoren. I.-D. Greifswald 1903.

[7]) Vgl. auch P. Grawitz: Über multiple Primärtumoren (Deutsche med. Wochenschrift, 1904, S. 1794).

[8]) Münchener med. Wochenschr., 1898, p. 312 (Verein Freiburger Ärzte, 29. Okt. 1897).

Wenn wir noch kurz die Ansichten der hervorragendsten, praktischen Ärzte, besonders der Chirurgen, in Betracht ziehen wollen, dann finden wir ebensoviel Anhänger als auch Gegner der parasitären Theorie des Krebses.

Billroth[1]), Landerer, Gussenbauer, Marie[2]) u. a. stehen der parasitären Krebstheorie nicht unsympathisch gegenüber.

Die Anatomen verhalten sich fast ohne Ausnahme der parasitären Theorie gegenüber ablehnend.

Zenker und Virchow[3]) warnten schon im Jahre 1888 vor der Sucht der jungen Forscher, alles auf eine parasitäre Ätiologie des Krebses zurückzuführen. Es könnte sich nur um die gewagte Annahme einer Symbiose zwischen Gewebszellen und Infektionskeimen handeln!

Auch späterhin noch konnte sich Virchow[4]) mit der parasitären Krebstheorie nicht befreunden.

Anton Brosch[5]), der die Genese der Krebsbildung von einer neuen Seite — mit Hilfe der Statistik und der Entwicklungsgeschichte — zu erklären versuchte, stand der parasitären Theorie ebenfalls ablehnend gegenüber.

Von hervorragenden Chirurgen aus der früheren Zeitepoche zeigten sich als Gegner der parasitären Theorie besonders Esmarch und Hegar.

Esmarch[6]) brachte die Genese der Karzinome mit der Lues in Verbindung[7]).

Hegar[8]) hielt die Zelle des Karzinoms für eine geschädigte Gewebszelle, deren Differenzierung eine Einbuße erlitten hat. Die Schädigung kann schon im embryonalen Leben, oder auch extrauterin eintreten.

Für die Symbiose mit Parasiten oder für eine Befruchtung, wodurch die Zelle parasitisch wird und eine größere Selbständigkeit gewinnt, fehlen die Beweise.

Die Gewebszelle besitzt die immanente Fähigkeit, sich so zu vermehren, wie dies zur Bildung einer bösartigen Geschwulst nötig ist.

Hingegen verteidigte Czerny[9]) die Möglichkeit einer parasitären Ursache der Krebskrankheit. Czerny wendet sich besonders gegen Ziegler's Ansicht und hebt eine große Zahl von Faktoren hervor, die auf eine parasitäre Ursache schließen lassen.

Weshalb sind besonders die äußeren Teile zur Krebserkrankung disponiert? Weshalb siedelt sich der Krebs besonders gern an den Ostien an? Weshalb bleiben Lungen und Knochen immun? usw.

---

[1]) Über die Einwirkung lebender Pflanzen- und Tierzellen auf einander. Wien 1890.

[2]) La Question du Cancer. 1895. Thèse.

[3]) Vgl. Verh. der deutschen Naturforscher in Köln, Sept. 1888.

[4]) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 127, Heft 1.

[5]) Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenesis und Histogenesis der malignen Geschwülste (Virchow's Archiv, Bd. 162, S. 32ff.). Wir kommen noch an einer anderen Stelle auf diese Hypothese zurück! (vgl. Bd. II, S. 10, 37, 127ff., 596).

[6]) Vgl. 18. Kongr. der deutschen Ges. f. Chirurgie, April 1889. Vgl. auch die Theorie von Cruveilhier S. 108.

[7]) Wir haben diese Anschauung bereits erwähnt und kommen noch an einer anderen Stelle auf dieselbe zurück (vgl. Bd. II, S. 103, 163 usw.).

[8]) Hegar's Beitr. zur Geburtsh. und Gynäkol., Bd. III, Heft 5.

[9]) Bruns' Beitr. zur klin. Chirurgie, 1899, Bd. 25, S. 243. (Warum dürfen wir die parasitäre Theorie für die bösartigen Geschwülste nicht aufgeben?)

Alle diese Fragen haben wir bereits im Laufe dieser Abhandlung in Erwägung gezogen und das Für und Wider der parasitären Ursache erörtert.

Was wissen wir nun über die Ätiologie des Krebses?

Mit Faust könnte man sagen:

„Habe nun ach, Philosophie,
Juristerei und Medizin
Und leider! auch Theologie
Durchaus studiert mit heißem Bemühen.
Da steh ich nun, ich armer Tor!
Und bin so klug, als wie zuvor!"

Dieses Dichterwort trifft leider auf die Bemühungen, das ätiologische Problem der Krebskrankheit zu lösen, auch heute noch zu. Und nicht ohne Grund konnte noch im Jahre 1902 der hervorragende Chirurg Kraske[1]) ausrufen: „Wir wissen nicht mehr als unsere Großväter von dem Krebs!"

Nun, ganz so schlimm steht es ja mit der Krebsforschung nicht! Anatomisch-histologisch-histogenetisch ist die Krebskrankheit, wie wir im Laufe dieser Abhandlung dargetan haben, genauer erforscht worden. Die Ergebnisse dieser Forschungen haben positive Tatsachen über den Bau, die histogenetische Entstehung usw. der Karzinome ergeben. — In der ätiologischen Forschung sind wir allerdings nicht weiter gekommen. Hier stehen wir noch vor einem ungelösten Rätsel!

In bezug auf die parasitäre Ätiologie des Krebses hat Kraske's Ausspruch auch heute noch seine Geltung.

Die hervorragendsten Krebsforscher der Gegenwart, die nicht einseitig eingestellt sind, lehnen die parasitäre Ätiologie der Krebsentstehung ab.

So spricht sich z. B. Teutschlaender[2]) dahin aus, daß die Anhänger der Infektionstheorie bisher den Beweis für ihre Lehre schuldig geblieben sind, und gerade die angeblich zellfreie Übertragbarkeit der Rous-Tumoren (vgl. S. 695ff.), welche die Infektionstheorie stützen sollten, sind für die Lehre von einem spezifischen Krebserreger verhängnisvoll geworden.

„Die bisherigen Entdeckungen angeblich spezifischer Krebserreger", sagt Teutschlaender, „gehören in das Reich der Fabel".

In ähnlicher Weise äußerte sich in jüngster Zeit auch W. Cramer[3]).

„Man hat", sagt Cramer, „die parasitäre Theorie des Krebses wiederholt zu Grabe getragen, das letzte Mal wohl in diesem Jahr (1927!) auf dem Pathologenkongreß in Danzig.

Ich plädiere dafür, daß wir die alte Fehde zu Grabe tragen. Die alte, parasitäre Theorie, welche einen Krebserreger als einzige direkte Ursache des Krebses ansah, ist tatsächlich unannehmbar.

Die experimentelle Krebsforschung hat gezeigt, daß die experimentell festgelegten Tatsachen sich nicht auf diese Weise erklären lassen."

Auch die „filtrierbaren Hühnertumoren" lassen sich, nach Cramer, durch eine solche Theorie nicht erklären.

[1]) Naturforscherversammlung in Freiburg, März 1902.
[2]) Deutsche med. Wochenschrift, 1928, Nr. 15.
[3]) Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 26/1928, S. 194. (Aus dem Imperial Cancer Research Fund in London.)

Wie auch Bernhard Fischer-Wasels[1]) hervorhebt, ist die Theorie einer spezifischen, parasitären Ätiologie der Geschwulstbildung durch nichts so erschüttert, ja direkt widerlegt worden, als durch das genaue Studium der wirklich auf parasitärem Boden entstandenen Geschwulstbildungen!

Wenn auch alle unsere Erörterungen meistens nur negative Resultate in bezug auf die Ätiologie der Krebskrankheit ergeben haben, so glauben wir doch, daß auch dies für die spätere Krebsforschung nicht ganz unfruchtbar sein wird. Haben wir doch gezeigt, an welchen Klippen die ätiologische Krebsforschung gescheitert ist, vielleicht bleibt es einer späteren Generation vorbehalten, diese Klippen zu umschiffen und uns Klarheit in das anscheinend undurchdringliche Geheimnis der Krebskrankheit zu bringen.

Wenn eine von den vielen ätiologischen Theorien auch nur annähernd geeignet ist, das Rätsel zu lösen, so ist es die Cohnheim'sche Hypothese.

Ob und inwiefern auch Parasiten oder andere Reize, die die Embryonalkeime zur Wucherung bringen, eine Rolle spielen, — diese Untersuchungen müssen späteren Forschern vorbehalten bleiben. Und in der Tat hat in jüngster Zeit Bernhard Fischer-Wasels[2]) auf diese Theorie zur Erklärung des Geschwulstproblems wieder zurückgegriffen, indem er auf Grund seiner Untersuchungen zu folgenden Schlußfolgerungen kam:

Das Wesen der Geschwulst liegt nicht in irgendwelchen äußeren (Reiz-)Faktoren, sondern in der spezifischen Metastruktur der Geschwulstzelle selbst, deren besondere biologische Eigenschaften in erster Linie bei der Transplantation, der Gewebszüchtung und im Stoffwechsel nachgewiesen sind.

Jede Geschwulst geht aus einer besonderen Geschwulstkeimanlage hervor und bildet sich nur nach typischer Latenzzeit in bestimmten Zeiten besonderer Disposition („Sensible Periode").

Geschwulstanlagen entstehen ausschließlich bei zwei biologischen Vorgängen:

1. Durch Störung der primären (embryonalen) Organ- und Zelldifferenzierungen.

2. Durch Störung postembryonaler Regenerationsvorgänge.

Beide Thesen sind, nach Bernhard Fischer-Wasels, durch alle Beobachtungen von Spontantumoren bei Mensch und Tier (auch an den sog. Reizgeschwülsten) zu beweisen, beide Thesen sind aber heute auch experimentell gut begründet.

Mit der Annahme dieser Theorie würde allerdings auch der Pessimismus in bezug auf die Verhütung und Therapie des Krebses unzertrennlich sein. — Aber unsere Chirurgen stehen ja heute in bezug auf ihr technisches Können so hoch, daß sie vor keinem Eingriff mehr zurückschrecken! Solange wir nichts Genaueres über die ätiologische Entstehung der Karzinome wissen, wird die Behandlung der Krebskrankheit der Chirurgie überlassen bleiben müssen*).

---

[1]) Münchener med. Wochenschr., 1928, S. 949; Klin. Wochenschrift, 1927, Nr. 22/23; Allgemeine Geschwulstlehre (Bethe's Handbuch der normalen und pathol. Physiologie, Bd. 14/2, Berlin 1927).

[2]) Deutsche med. Wochenschrift, 1928, Nr. 28.

*) Über die nicht operativen Behandlungsmethoden vgl. Bd. III, 2. Abt. In bezug auf die Frage: Operieren oder Bestrahlen? vgl. Bd. IV, S. 713.

Namenregister.

A.

B.

C.

D.

E.

F.

I. (J.)

K.

L.

M.

W.

Y.

Z.

Sachregister.

Im allgemeinen sind deutsche Bezeichnungen bevorzugt worden. Allgemeines siehe unter Krebs. Für jeden Krebs bestimmter Organe siehe unter letzteren. Wichtige Symptome, einst und jetzt gebräuchliche Medikationen usw. haben eigene Stichworte erhalten.

A.

B.

C.

D.

F.

G.

H.

I. (J.)

K.

N.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

W.

Z.

Druckfehler.

S. 86 Zeile 14 von oben: 1816 statt 1815.
S. 176 Anm. 3: 89 statt 99.
S. 491 Zeile 4 von oben: Sokoleff statt Sokoloff.

Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. S.





DIE LEHRE

VON DER

KREBSKRANKHEIT

VON DEN

ÄLTESTEN ZEITEN BIS ZUR GEGENWART

VON

SANITÄTSRAT PROF. DR. JACOB WOLFF

PRAKT. ARZT IN BERLIN

ERSTER BAND

ZWEITE, VERBESSERTE AUFLAGE

MIT 52 FIGUREN IM TEXT



JENA

VERLAG VON GUSTAV FISCHER

1929

Die Lehre von der Krebskrankheit

von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart

Von

Sanitätsrat Prof. Dr. Jacob Wolff
prakt. Arzt in Berlin

Teil II:

Mit 1 Abbildung im Text. LXVI, 1261 S. gr. 8° 1911 Rmk 36.—, geb. 42.—

Inhalt: 1. Biologische Aetiologie. Klinische Aetiologie. 2. Präcanceröse lokale Krankheiten. 3. Das Verhältnis der Krebskrankheiten zu anderen Erkrankungen. 4. Spezielle Krebsarten. 5. Allgemeine klinische Erscheinungen der Krebskrankheit. 6. Allgemeine Diagnose des Krebses. 7. Primärkrebs der Verdauungsorgane. 8. Primärkrebs der Atmungsorgane. 9. Primärkrebs des Urogenitalsystems. 10. Primärkrebs der Drüsen und einzelner drüsiger Organe. — Namen- und Sachverzeichnis.

Teil III:

Erste Abteilung: **Statistik. Tier- u. sogenannter Pflanzenkrebs.** Mit 88 Tabellen im Text. XXII, 347 S gr. 8° 1913 Rmk 10.—

Zweite Abteilung: **Nichtoperative Behandlungsmethoden.** Mit 3 Abbildungen im Text. XLV, 618 S. gr. 8° 1914 Rmk 17.—

(beide Abteilungen) geb. 33.—

Inhalt: 1. Die medikamentöse Behandlung des Krebses. 2. Die physikalisch-diätetische Behandlung. 3. Biologische Behandlungsmethoden. — Namen- und Sachverzeichnis.

Teil IV:

Operative Behandlungsmethoden. Mit 4 Abbildungen im Text. XXXII, 743 S. gr. 8° 1928 Rmk 36.—, geb. 42.—

Inhalt: 1. Die operative Behandlung des Brustdrüsenkrebses. 2. Operative Behandlung der Verdauungsorgane: Lippen, Zunge, Mundhöhle, Tonsillen, Epiglottis, Parotis, Speiseröhre, Magen, Darm, Gallenblase, Leber, Pankreas. 3. Operative Behandlung des Krebses der Atmungsorgane: Nase und Nebenhöhlen. Kehlkopf. Trachea. Lunge. 4. Operative Behandlung der Krebserkrankung des Urogenitalsystems: Harnorgane, Geschlechtsorgane. 5. Maligne Geschwülste drüsiger Organe des Stoffwechsels: Milz. Hypophysis. Zentralnervensystem. Rückenmark. 6. Operieren oder Nichtoperieren? — Namen- und Sachregister.

Mitteilungen zur Geschichte der Medizin. Bd. 27 (1928), S. 205: . . . Es ist ganz ausgeschlossen, von der Tüchtigkeit und dem Reichtum der Arbeit, die Wolff getreu seinem Streben, immer bis zu den Originalquellen zurückzugehen, hier geleistet hat, dem Leser einen Eindruck zu erwecken in einer kurzen Besprechung. Auf allen Einzelgebieten wird der Benutzer beim Nachschlagen restlos zufrieden sein. Man kann sich auch auf diese Arbeit völlig verlassen. . . . Sudhoff, Leipzig.

Münch. medizin. Wochenschrift. 1928, Nr. 14: . . . Das nunmehr aus 4 Bänden bestehende Werk ist das umfassendste Werk, welches jemals über die ganze Entwicklung und den derzeitigen Stand der Lehre von der Krebskrankheit geschrieben worden ist. Durch seine außerordentliche Gründlichkeit ist es zu einem Nachschlagewerk von größter Bedeutung geworden, welches kein sich mit einschlägigen Fragen beschäftigender Forscher mehr entbehren kann. G. Hauser, Erlangen.

Jenaer medizin-historische Beiträge

Herausgegeben von

Prof. Dr. Theodor Meyer-Steineg

Heft 1:

Chirurgische Instrumente des Altertums. Ein Beitrag zur antiken Akiurgie. Von Dr. med. et jur. Theod. Meyer-Steineg, ao. Prof. an der Universität Jena. Gedruckt mit Unterstützung der Puschmann-Stiftung in Leipzig. Mit 8 Tafeln. 52 S. gr. 8° 1912 Rmk 5.—

Heft 2:

Darstellung normaler und krankhaft veränderter Körperteile an antiken Weihgaben. Von Dr. med. et jur. Theod. Meyer-Steineg, ao. Prof. an der Universität Jena. Mit 4 Tafeln. 28 S. gr. 8° 1912 Rmk 3.—

Heft 3:

Krankenanstalten im griechisch-römischen Altertum. Von Dr. med. et jur. Theod. Meyer-Steineg, ao. Prof. an der Universität Jena. Mit 9 Abbildungen im Text. 56 S. gr. 8° 1912 Rmk 1.50

Heft 4:

Die hygienischen Anschauungen des römischen Architekten Vitruvius. Ein Beitrag zur antiken Hygiene. Von Dr. med. Albert Söllner. IV, 64 S. gr. 8° 1913 Rmk 2.—

Heft 5:

Zur Geschichte des Ammenwesens im klassischen Altertum. Von Dr. med. Wilhelm Braams. 31 S. gr. 8° 1913 Rmk 1.—

Heft 6:

Die Lehre vom Star bei Georg Bartisch (1535–1606). Von Dr. Curt Heinrich. Mit einem Titelbild. 43 S. gr. 8° 1916 Rmk 1.50

Heft 7/8:

Das medizinische System der Methodiker. eine Vorstufe zu Caelius Aurelianus „De morbis acutis et chronicis". Von Prof. Dr. Theod. Meyer-Steineg, ao. Prof. an der Universität Jena. Gedruckt mit Unterstützung der Puschmann-Stiftung in Leipzig. 131 S. gr. 8° 1916 Rmk 4.—

Heft 9:

Die geburtshilflichen Operationen und zugehörigen Instrumente des klassischen Altertums. Von Dr. med. Ernst Buchheim. Mit 1 Doppeltafel. 46 S. gr. 8° 1916 Rmk 1.50

Heft 10:

Die Verwundetenfürsorge in den Heldenliedern des Mittelalters. Von Oberstabsarzt Dr. W. Haberling, Doz. f. Gesch. d. Med. a. d. Akad. f. prakt. Med. in Düsseldorf. Mit 13 Abbildungen im Text. 51 S. gr. 8° 1917 Rmk 2.—

Heft 11:

Die Funktion der Pulsadern und der Kreislauf des Blutes in altrabbinischer Literatur. Von Dr. S. Mendelsohn, Wilmington (U.S.A.). 26 S. gr. 8° 1920 Rmk —.50

Heft 12:

Körperkultur im Altertum. Von Julius Jüthner. Mit 25 Abbildungen im Text. 76 S. gr. 8° 1928 Rmk 4.50

Geschichte der Medizin

im Ueberblick, mit Abbildungen

Von

Theod. Meyer-Steineg
ao. Prof. der Medizingeschichte in Jena

und

Karl Sudhoff
o. ö. Prof. der Medizingeschichte in Leipzig

Dritte, durchgesehene Auflage

Mit 217 Abbildungen im Text

X, 446 S. gr. 8° 1928 Rmk 16.—, geb. 18.—

Ein gut lesbarer und anschaulicher Ueberblick über die Geschichte der Heilkunde Es wird in großen Zügen die Entwicklung geschildert, welche die Medizin von ihren ursprünglichen Anfängen bis zur Gegenwart durchlaufen hat, es wird gezeigt, wie diese Entwicklung von anderen Wissenszweigen, namentlich von der Philosophie und den Naturwissenschaften beeinflußt worden ist, und wie sie von führenden Geistern Antrieb und Richtung erhalten hat. Also keine bloße medizinische Literaturgeschichte, sondern eine Geschichte der medizinischen Kultur.

Die Bilder in diesem Buche sind also keineswegs nebensächliches Beiwerk, sondern sie reden durchaus ihre eigene Sprache. Sie ergänzen in glücklicher Weise das, was sich in Worten nicht oder nicht vollkommen ausdrücken läßt, durch die unmittelbare Anschauung. Der Leser erfährt so nicht nur, welche chirurgischen Operationen die Aerzte der Vorzeit ausgeführt, sondern er sieht auch die Instrumente im Bilde, deren sie sich bedient haben. Er lernt die Auffassung der Krankheit in den vergangenen Zeiten nicht nur durch literarische Beschreibungen kennen, sondern erfährt aus der Wiedergabe plastischer Darstellungen, wie sie im einzelnen nach ihren Erscheinungen erfaßt wurden. Ihm werden die großen Aerzte von ehemals nicht nur aus biographischen Daten, sondern auch nach ihren physiognomischen Charakteren bekannt.

Das Buch verbindet somit in glücklicher Weise Wort und Anschauung und erscheint in hohem Grade geeignet, dem Interesse für Geschichte und Medizin, die so lange Jahrzehnte zum Schaden der Aerzte vernachlässigt worden war, neue Nahrung zuzuführen.

Deutsche mediz. Wochenschrift. 1921, Nr. 34: . . . Ich habe mit ganz besonderer Spannung dieses langerwartete Werk begrüßt, das nun von der Hand unserer ersten Forscher auf diesem Gebiete uns geschenkt worden ist. Die Erwartungen sind bei weitem übertroffen worden. Die glänzende Ausstattung des Buches mit über 200 Abbildungen, die uns in die Geschichte der Krankheiten und ihrer Bekämpfung, des ärztlichen Standes und seiner Entwicklung tiefe Einblicke tun lassen, lockt zunächst, das Buch in die Hand zu nehmen. Wer es aber erst zu lesen begonnen hat, der wird von dem Inhalt in seiner knappen, anschaulichen Form so gefesselt werden, daß er nicht eher ruhen wird, als bis er es beendet hat. Die Verfasser sind zu diesem Werk von Herzen zu beglückwünschen. Sie haben das Buch der Geschichte der Medizin geschrieben, welches der heutigen Zeit fehlte, und haben dabei uns namentlich in ihren Spezial-Arbeitsgebieten, Meyer-Steineg in der Antike, Sudhoff im Mittelalter und in der Renaissance, soviel Neues gebracht, daß dieses Werk nicht nur der Gesamtheit der Aerzte eine Quelle reinsten Genusses, sondern auch dem Forscher neue Grundlagen für den Ausbau der Medizingeschichte schafft.

Haberling, Coblenz.

Zentralblatt für innere Medizin. 1921, Nr. 28: . . . Soweit mir bekannt, ist es das einzige geschichtliche Lehrbuch mit Abbildungen. Sie gereichen dem Buch zu einer ganz besonderen Zierde, zumal die Wiedergabe vorzüglich ist. Das Buch verdient, namentlich unter den Studierenden, die weiteste Verbreitung.

L. R. Grote, Halle a. S.









